

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. Шупика**

**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
імені академіка О.М. Лук'янової
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

НЕХАЄНКО МАРІЯ ІВАНІВНА

УДК 616.33+616.342-002.2-053.7-08.242

ДИСЕРТАЦІЯ

**Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії хронічних
гастроуденітів у підлітків**

14.01.10 – педіатрія

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Підпис здобувача: _____ (М. І. Нехаєнко)

Науковий керівник: Бекетова Галина Володимирівна завідувач кафедри
дитячих і підліткових захворювань, доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Нехаєнко М. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії хронічних гастродуоденітів у підлітків. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (Медицина).

Роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, подано на захист до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

Проблема ранньої діагностики, профілактики, удосконалення прогнозування та лікування хронічного гастродуоденіту (ХГД) у підлітків є актуальною в усьому світі, що пов'язано зі зростанням поширеності захворювання саме в підлітковому віці зі збільшенням рівню інфікованості Н.р. та іншими інфекційними агентами, тропними до слизової оболонки (СО) травного тракту (ТТ), рецидивуючим, прогресивним перебігом ХГД, недостатньою ефективністю ерадикаційної терапії та високим ризиком формування в подальшому соціально значущої патології й інвалідності у дорослих.

На сьогодні не з'ясовані сучасні клініко-параклінічні особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей різних вікових груп, не визначені статистично значимі комбінації факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони, не вивчені молекулярні механізми впливу асоціацій інфекційних чинників на репаративні процеси в слизовій оболонці шлунку (СОШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом (ХК) травного тракту (ТТ) та їх поєднанням, не розроблені диференційовані підходи до комплексної

терапії захворювання у підлітків при хелікобактеріозі, хронічному кандидозі та їх поєднанні.

Тому метою нашого дослідження стало: удосконалення прогнозування та диференційованої терапії ХГД у підлітків на підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей його перебігу, факторів ризику (ФР) формування гіпоацидності шлунку та деструктивних уражень гастродуоденальної зони, молекулярних механізмів забезпечення репаративних процесів шлунку і дванадцятипалої кишки при хелікобактеріозі, хронічному кандидозі та їх поєднанні.

Нами здійснений ретроспективний аналіз 1791 карти стаціонарного хворого за десять років (2003 і 2013 роки). В дисертації наведені дані ретроспективного аналізу клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей залежно від віку, статі й тривалості захворювання. За десятирічний період виявлено: збільшення у 3,8 разів частки підлітків та у 1,9 разів гіпоацидності шлунку у них; зростання в 2,5 рази частоти множинних ерозивних форм ХГД у підлітків зі збільшенням його тривалості.

При аналізі клінічних особливостей перебігу захворювання у підлітків виявлено переважання малосимптомних варіантів, не залежно від наявності чи відсутності інфекційного чинника. Клінічні прояви ХГД не мають патогномонічних особливостей і не дають змоги конкретизувати його етіологію, характер патологічних змін, стан кислотоутворюючої функції шлунку, ступінь уражень, їх розповсюдженість чи залучення до патологічного процесу суміжних органів. Тому на сьогодні з метою раннього виявлення захворювання та проведення його диференційованої й ефективної терапії є необхідним з'ясування статистично значимих комбінацій факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони.

ХГД є поліетіологічним і мультифакторіальним захворюванням. Вплив на організм ендогенних та екзогенних факторів спричинює порушення балансу між захисними чинниками і факторами агресії у відношенні СОШ і ДПК.

Порушення мікробіому є умовами, коли мікроорганізм може проявити свої патологічні властивості на фоні зниженої антиінфекційної резистентності організму. На тлі означених факторів реалізується спадкова схильність до розвитку цього екологічно залежного хронічного захворювання. Комбінація і взаємозв'язок вказаних факторів потребує своєчасного їх виявлення та попередження у дитячому і, особливо, в підлітковому віці, зокрема, на фоні інфікування Н.р. і грибами роду Кандида. Мультифакторність формування, синтропія і поліморбїзм, що супроводжують перебіг ХГД, анатомо-фізіологічні і функціональні особливості пубертатного періоду, в значній мірі, ускладнюють вивчення значимості ролі окремих факторів ризику розвитку захворювання. Нами проведено багатокомпонентний аналіз анамнестичних даних життя, розвитку дитини, перенесених захворювань і визначено статистично найзначиміші комбінації факторів ризику розвитку гіпоацидності шлунку і множинних ерозій гастродуоденальної зони у підлітків із ХГД та розроблені відповідні математичні моделі їх прогнозу.

Найбільш значимою комбінацією факторів ризику формування множинних ерозій СОШ і ДПК у підлітків із ХГД виявилась наявність Н.р., ХК ТТ, обтяжена спадковість по хронічній патології гастродуоденальної зони, патологічний перебіг вагітності і кандидоз СО під час вагітності у матері, пневмонія більше 2 разів за життя дитини, наявність хронічної ЛОР-патології, більше 10 курсів антибактеріальної терапії в анамнезі, дефіцитні анемії протягом останніх 3 років, синдром вегетативної дисфункції, множинний карієс зубів. Найбільш значимою комбінацією факторів ризику по розвитку гіпоацидності шлунку у підлітків із ХГД виявився тривалий перебіг захворювання (більше 5 років) за наявності хелікобактеріозу та ХК ТТ, обтяженої спадковості по онкологічній патології гастродуоденальної зони та цукровому діабету, порушення толерантності до глюкози, наявність кандидозу СО під час вагітності у матері і у дитини на першому році життя, малої (нижче 3000 г) чи великої (більше 4000 г) маси тіла при народженні, патології

щитовидної залози (хронічний тиреоїдит), вегетативної дисфункції, харчової алергії.

Було комплексно обстежено 164 підлітків віком 15–17 років з ХГД. З метою вивчення ролі інфекційних факторів у формуванні ХГД та їх впливу на репаративні процеси в СО гастродуоденальної зони, хворі були розподілені на чотири репрезентативні групи: I група – 22 пацієнти з Н.р.-асоційованим ХГД, II – 32 підлітки з ХГД на фоні кандидо-хелікобактерного інфікування, III група – 78 хворих, у яких ХГД перебігав на тлі ХК ТТ та IV група, яку склали 32 дітей з ХГД без асоціації з інфекційними агентами.

Наявність ХК ТТ підтверджувалась цитологічним дослідженням зішкрябу зі СО ротової порожнини (РП), гістоморфологічними даними біоптатів СОШ та наявністю IgE до грибів роду *Candida* у сироватці крові. Обґрунтована доцільність цитологічного дослідження СОПР та браш-цитології шлунку для верифікації діагнозу ХК ТТ.

Аналіз даних ендоскопічного дослідження підлітків із ХГД показав значну частоту (31,2 %) поодиноких / множинних ерозій СОШ і ДПК. ХГД, асоційований із Н.р. і ХК ТТ представлені множинними ерозіями СО гастродуоденальної зони, частота яких зростає із збільшенням тривалості захворювання. Ендоскопічними особливостями ХГД у підлітків з асоційованим інфікуванням є розповсюджені ерозії СОШ і ДПК.

Морфологічними особливостями ХГД за наявності хелікобактерізу та його асоціації з кандидами є деструкція поверхневого епітелію і виразна дифузна лейкоцитарно-макрофагальна інфільтрація власної пластинки (ВП) СОШ з максимальною кількістю макрофагів (CD68) на фоні запалення, переважно, III ступеню. При асоційованому інфікуванні – з формуванням лімфоїдних фолікулів і масивною інфільтрацією CD68 більш глибоких шарів СОШ, гіперплазією та мукоїдизацією поверхневих залоз з III ступенем запалення та великою кількістю кандид в них. При ХК ТТ – дифузна макрофагально-еозинофільна інфільтрація ВП CD68 в поверхневих шарах СОШ з переважанням II ступеню запалення, гіперплазія поверхневих і

глибоких залоз з великою кількістю в них кандид. За відсутності інфекції – недифузна інфільтрація ВП поодинокими CD68 з I ступенем запалення без змін у залозах.

Вперше отримані дані щодо молекулярних особливостей впливу інфекційних чинників на процеси репарації СОШ у підлітків з ХГД – значна активність маркеру проліферації Ki-67 в дифузному інфільтраті ВП та поверхневих залозах при хелікобактеріозі; при асоційованому інфікуванні – максимально в лімфоїдних фолікулах та поверхневих залозах; за наявності ХК ТТ – значна активність Ki-67 в місці дифузної інфільтрації ВП, поверхневих та глибоких залозах, а у неінфікованих пацієнтів – мінімальна активність маркеру в поверхневому епітелії.

Вперше визначені особливості молекулярних механізмів неспецифічного захисту СОШ при ХГД у підлітків з хелікобактеріозом – максимальна експресія TLR4 на епітелії поверхневих залоз і макрофагах ВП, висока експресія TLR2 на поверхневому епітелії; при асоційованому інфікуванні – високий рівень експресії TLR4 на поверхневому епітелії, епітелії поверхневих залоз, макрофагах і лімфоцитах дифузного інфільтрату ВП, на макрофагах лімфоїдних фолікулів на тлі максимальної експресії TLR2 такої ж локалізації; за наявності ХК ТТ – помірною експресією TLR4 на поверхневому епітелії і епітелії поверхневих залоз при максимальній експресії TLR2 такої ж локалізації та на еозинофілах; за відсутності інфікування – мінімальна експресія обох рецепторів на поодиноких макрофагах ВП.

На основі даних дослідження науково обґрунтована, розроблена та апробована програма комплексної диференційованої терапії підлітків з ХГД з включенням ад'ювантних середників (пробіотичних спороутворюючих антибіотикорезистентних штамів *Bacillus clausii* при хелікобактеріозі, за наявності асоційованого інфікування *H.p.* і кандидами та при ХК ТТ – лікувальних дріжджів *Sacharomyces boulardii*), яка за результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних даних, ендоскопічної та морфологічної характеристики запалення та репаративних процесів, експресії

TLR2 і TLR4 і показників ерадикації збудників була в 1,55-1,83 разів ефективніша порівняно з базисною терапією відповідно групового розподілу.

Таким чином, застосування математичних моделей на первинній ланці надання медичної допомоги дозволяє проводити активне виявлення групи ризику виникнення гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень СОШ і ДПК при ХГД у підлітків з їх подальшим обстеження і лікуванням для попередження рецидивів захворювання і запобіганню розвитку ускладнень.

Проведення цитологічного дослідження елементів ураження СОПР при обстеженні хворих на ХГД дозволяє верифікувати ХК ТТ для застосування програми диференційованого лікування підлітків із ХГД.

В практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я проваджені оптимізовані програми:

- при Н.р.-асоційованому ХГД у підлітків для покращення ерадикаційної ефективності в базисну терапію захворювання включають пробіотичні бактерії *Bacillus clausii* по 1 флакону 2 рази на день протягом 14 днів;

- за наявності хронічного кандидозу ТТ в асоціації з Н.р. та без неї до базисної терапії включають пробіотик із антифунгальною активністю *Sacharomyces boulardii* по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів.

- при наявності у пацієнта з ХГД хелікобактеріозу / хронічного кандидозу ТТ, рекомендувати членам сім'ї обстеження та санацію вогнища інфікування.

З метою противорецидивного лікування для підтримання антиінфекційної резистентності організму рекомендовано повторне призначення пробіотичних препаратів підліткам із ХГД протягом 14 днів два рази на рік.

Таким чином, практичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що на підставі виконаних досліджень розроблений і впроваджений в практику закладів охорони здоров'я алгоритм ведення підлітків із ХГД, який включає: оцінку ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони, діагностику інфікування, тропними до СО ТТ збудниками та призначення диференційованого лікування.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, підлітки, хронічний кандидоз, CD68, Ki-67, TLR2, TLR4, фактори ризику, математична модель, лікування, прогнозування, *Bacillus clausii*, *Sacharomyces boulardii*

ANNOTATION

Nekhaienko M. Clinico-pathogenetic reasoning of differentiated therapy of chronic gastroduodenitis in adolescents. – Manuscript.

Thesis to acquire an academic degree of Doctor of Philosophy of medical sciences on specialty 14.01.10 – pediatrics. State institution “O. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2018.

The problem of early diagnosis, prevention, improvement of prognosis and treatment of chronic gastroduodenitis (CGD) in adolescents is relevant worldwide that is associated with an increase in the prevalence of the disease precisely in adolescence with an increase in the level of infectivity *H. p.* and other infectious agents tropic to the mucous membrane (MM) digestive tract (DT), recurrent, progressive course of CGD, ineffective eradication therapy and a high risk of further socially important pathology and disability in adults.

At present, modern clinical and paraclinical features of the course of chronic gastroduodenitis in different age groups children have not been clarified, there are no statistically significant combinations of risk factors for the formation of gastric hypoacidity and multiple erosive lesions of the gastroduodenal zone, the molecular mechanisms of the influence associations of infectious factors on reparative processes of the mucous membrane of the stomach and duodenum in adolescents with helicobacteriosis, chronic candidiasis and their combination have not been studied, differentiated approaches to complex therapy of the disease in adolescents with helicobacteriosis, chronic candidiasis and their combination have not been developed.

Therefore, the purpose of our study was: an improvement of forecasting and differential treatment of CGD in adolescents based on the clinical study and anamnestic features of its course, risk factors (RF) for the formation of the stomach

gypacidity and destructive lesions of gastroduodenal zone and molecular mechanisms for providing reparative processes of the stomach and duodenal ulcer in helicobacteriosis, chronic candidiasis (CC) and their combination.

At the first stage, a retrospective analysis of 1791 medical files of a stationary patient for ten years (2003 and 2013) was carried out. The thesis presents the data of the retrospective analysis of clinical and paraclinical features of the course of CGD in children, depending on age, sex and duration of the disease. Over the ten-year period it was revealed: an increase of 3.8 times the proportion of adolescents and 1.9 times the gastric hypoacidity in them; increase in the level of 2, 5 times the frequency of multiple erosive forms of CGD in adolescents with an increase in its duration.

In the analysis of clinical features of the course of the disease in adolescents was revealed a predominance of little symptomatic options, regardless of the presence or absence of an infectious factor. Clinical manifestations of CGD are not pathognomonic features and make it impossible to specify either its etiology or nature of lesions, or the degree of damage or their prevalence or pathological process involving adjacent organs or state gastritis. Therefore, today, for the purpose of early detection of the disease and its differentiated and effective therapy, it is necessary to find out the statistically significant combinations of the formation of gastric hypoacidity and multiple erosive lesions of the gastroduodenal zone.

CGD is a patholytic and multifactorial disease. Influence on the organism of endogenous and exogenous factors causes a disturbance of the balance between protective factors and aggression factors in relation to MM of stomach (MMS) and duodenal ulcer (DU). Microbial disturbance is a condition in which a microorganism can exhibit its pathological properties against a background of reduced anti-infective resistance of an organism. Against the background of these factors, the hereditary predisposition to the development of this eco-dependent somatic disease is realized. The combination and interconnection of these factors requires timely detection and prevention in children and, especially, adolescence, in particular, against infection with *H. p.* and fungi genus *Candida*. The combination of this factors needs timely identification and prevention especially at children's age especially against the

background of H.b. and Candida infection. The multifactorial formation, syntropism and polymorbism, accompanying the course of CHD, anatomical-physiological and functional features of puberty period, greatly complicates the study of the importance of the role of individual FR of a disease. We conducted a multicomponent analysis of anamnestic data on life, development of the child, transmitted diseases, and statistically significant combinations of the development of hypacidity of the stomach and multiple erosions of the gastroduodenal zone in adolescents with CHD were determined, and the corresponding mathematical models of their prognosis were developed.

The most significant combination of FR in the formation of multiple erosions of SMM and duodenum in adolescents with CHD was the presence of H. p. , CC DT, the heredity of the chronic pathology of the gastroduodenal zone, pathological course of pregnancy and candidiasis of MM during pregnancy in the mother, pneumonia more than 2 times in life child, presence of chronic ENT pathology, more than 10 courses of antibiotic therapy in history, deficiency anemia for the last 3 years, vegetative dysfunction syndrome, multiple dental caries. The most significant combination of RF in the development of gastric hypoacidity in adolescents with CHD was a long course of the disease (more than 5 years) in the presence of helicobacteriosis and CC DT, burdened heredity on cancer pathology of the gastroduodenal zone and diabetes, glucose intolerance, the presence of MM candidiasis during pregnancy in the mother and the child in the first year of life, small (below 3000 g) or large (more than 4000 g) body weight at birth, thyroid gland pathology (chronic thyroiditis), autonomic dysfunction, food allergy.

A total of 164 adolescents aged 15-17 years with CHD were examined. In order to study the role of infectious agents in the formation of CGD and their influence on reparative processes in gastroduodenal MM, patients were divided into four representative groups: I group - 22 patients with H. p. - associated CGD, II - 32 teenagers on a background of CGD Candide-helicobacter infection, III group - 78 patients with CGD ran against the background of CC DT and the fourth group which accounted for 32 children with CGD without association with infectious agents.

The presence of CC DT was confirmed by cytological examination of MM OC, gistomorphological data of SMM biopsy and presence of IgE to Candida in serum. The expediency of cytological examination of mucous membrane of oral cavity (OC) and brush cytology of the stomach for verification of diagnosis of CC DT is substantiated.

Endoscopic data analysis of adolescents with HHD showed a significant frequency (31.2%) of single / multiple erosions of SMM and duodenal ulcer. CGD associated with H. p. and CC DT are represented by multiple erosions of the MM of the gastroduodenal zone, the frequency of which increases with an increase in the duration of the disease. Endoscopic features of CGD in adolescent with associated infections are prevalent erosion of SMM and duodenum.

Morphological features of CHD in the presence of helicobacter pylosis and its association with candida are destruction of superficial epithelium and distinct diffuse leukocyte-macrophage infiltration of the own plate (OP) with the maximum number of macrophages (CD68) on the background of inflammation, mainly of the third degree. In associated infection, the formation of lymphoid follicles and massive infiltration of CD68 of deeper layers of SBP, hyperplasia and mucoadiation of surface glands with a third degree of inflammation and a large number of candidiasis. When CC DT - diffuse eosinophilic infiltration of macrophage MM CD68 in the surface layers of the gastric mucosa with predominance of second degree of inflammation, hyperplasia of superficial and deep glands with plenty of Candida. In the absence of infection - nondiffuscular infiltration of OP single CD68 with a degree of inflammation without changes in the glands.

For the first time, data on molecular peculiarities of infectious factors' influence on the rehabilitation of SMM in adolescents with CHD are significant activity of the KI-67 proliferation marker in diffuse infiltration of OP and surface glands in helicobacteriosis; with associated infections - maximum in lymphoid follicles and surface glands; if HC - significant activity of Ki-67 in place of the diffuse infiltration of the OP, superficial and deep glands, and in uninfected patients - minimal activity marker in the surface epithelium.

The peculiarities of the molecular mechanisms of non-specific defense of SMM in CGD in adolescents with helicobacteriosis were determined for the first time - maximum expression of TLR4 on epithelium of surface glands and macrophages of OP, high expression of TLR2 on superficial epithelium; with associated infection - high level of TLR4 expression on superficial epithelium, surface epithelium, macrophages and lymphocytes of diffuse infiltration of OP, on macrophages of lymphoid follicles against the background of maximum expression of TLR2 of the same localization; if CC DT - moderate expression of TLR4 on the surface epithelium and surface epithelium of glands at the maximum expression of TLR2 the same location and on eosinophils; in the absence of infection - the minimum expression of both receptors on macrophages of an isolated OP.

On the basis of research data, a scientifically substantiated, developed and tested program of complex differentiated therapy for adolescents with CHD with the inclusion of an adjuvant mediums (probiotic spore-forming antibiotic resistant strains of *Bacillus clausii* in helicobacteriosis, with associated infections of *H. p.* and *Candida* and with CC DT - therapeutic yeast *Sacharomyces b6ulararii*), which according to the dynamics of clinical, microbiological, mycological data, endoscopic and morphological characteristics of inflammation and reparative processes, the TLR2 and TLR4 compression and eradication rates of the pathogens, that were 1.55-1.83 times more effective than baseline therapy in terms of group distribution.

Thus, the use of mathematical models in the primary link of medical care allows for active detection of the risk group of gastric hypoacidity or multiple erosive lesions of SMM and DD in CGD in adolescents with their subsequent examination and treatment to prevent relapses and prevent the development of complications.

Holding cytology elements mucous membrane lesions while examining patients with CGD allows to verify HC application program differentiated treatment of adolescents with CGD.

Practical implementation of health care settings optimized programs:

- H.p.-associated with CGD adolescents to improve the effectiveness of eradication therapy in the basic conditions include probiotic bacteria *Bacillus clausii* 1 vial 2 times a day for 14 days;

- in case of chronic candidiasis DT in association with H.p. and without it to baseline therapy include a probiotic with antifungal activity of *Sacharomyces boulardii* per 1 capsule 2 times daily for 14 days.

- in the presence of a patient with CHD helicobacteriosis / chronic candidiasis DT, to recommend to the family members of the examination and rehabilitation of the infection center.

For the purpose of antireccurent treatment to maintain anti-infective resistance of the body recommended re-appointment of probiotic drugs for adolescents with CHD for 14 days twice a year

In conclusion, the practical value of the thesis is that on the basis of the performed researches, the algorithm of conducting adolescents with CHD has been developed and introduced into the practice of health establishments, which includes: assessment of the risk of formation of gipoacid of the stomach and plural erosions of the gastroduodenal zone, diagnostics of infection, tropical to CC DT pathogens and the purpose of differentiated treatment.

Keywords: chronical gastroduodenitis, adolescents, chronical candidiasis, CD68, Ki-67, TLR4, risk factors, mathematic model, cure, prediction, *Bacillus clausii*, *Sacharomyces boulardii*.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Нехаєнко МІ. Сучасні уявлення про хронічні захворювання гастродуоденальної зони у дітей підліткового віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;25:638-644.
2. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Масляник ЮМ. Екозалежна патологія: хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків (причини виникнення, особливості клінічного перебігу, діагностика, дієта, медикаментозне лікування, профілактика) Наук.-практ. зб. Чорнобиль: екологія і здоров'я. 2016;4:58-72.
3. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ, Сиваченко ЮВ, Горячева ІІ, Солдатова ОВ. Ретроспективний аналіз особливостей перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей і підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28:342-353.
4. Нехаєнко МІ. Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Сучасна педіатрія. 2018;2(90):52-8.
5. Нехаєнко МІ. Фактори ризику формування гіпоацидності шлунку та деструктивних форм хронічного гастродуоденіту у підлітків. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;2 (28):71-6.
6. Нехаєнко МІ. Особливості ендоскопічних і морфологічних змін шлунку при ХГД у підлітків з хронічним кандидозом травного тракту. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:365-372.
7. Нехаєнко МІ, Гичка СГ. Клініко-цито-морфологічна діагностика кандидозу слизової оболонки верхніх відділів травного тракту з хронічним гастродуоденітом у підлітків. Перинатологія і педіатрія. 2018;3(75):94-7. (Особистий внесок – набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).
8. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ. Особливості клінічного перебігу, ендоскопічних, морфологічних та мікробіологічних ознак хронічних гастродуоденітів у підлітків. Наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар.

участю “Медицина XXI століття” (27 листоп. 2014 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2014. С. 77.

9. Нехаєнко МІ. Особливості змін слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. І міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених. (24 квіт. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 78-79.

10. Нехаєнко МІ. Особливості запальних змін і процесів регенерації на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. Конференція «Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я» (30 квіт. 2015 року; м. Київ). Тези конференції. М. Київ. 2015. С. 37-9.

11. Нехаєнко МІ. Молекулярні механізми неспецифічного захисту вродженого імунітету при хронічних гастродуоденітах у підлітків. Міжнар. наук.-практ. конф. “Сучасна медицина: актуальні питання” (20-21 листоп. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 68-71.

12. Нехаєнко МІ. Современные аспекты течения хронического гастродуоденита в подростковом возрасте. VIII Конгресс педиатров СНГ. Международная научно-практическая конференция (22-23 сентя. 2016 года; г. Бишкек), Тези конференції. М. 2016. – С. 53.

13. Нехаєнко МІ. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків на сучасному етапі. Міжнар. наук.-практ. конф. “Актуальні питання медичної теорії та практики” (9-10 груд. 2016 року; м. Дніпро). Тези конференції. М. Дніпро. 2016. С. 81-3.

14. Бекетова ГВ., Нехаєнко МІ. Сучасні особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків в сучасних умовах. II науково-практична конференції молодих вчених із міжнародною участю (9 лют. 2017 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2017. С. 5-7.

15. Нехаєнко МІ. Ендоскопічна і морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Наук.-практ. конф. молодих вчених “Проблеми сьогодення в педіатрії”

ДУ “ІОЗДП НАМН України” (29 берез. 2018 року; м. Харків) Тези конференції. М. Харків. 2018. С. 34.

16. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Ган РЗ. Викладання питань етапного лікування підлітків із хронічним гастродуоденітом на циклах тематичного удосконалення для лікарів. Наук.-практ. конф. із міжнар. участю “Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу” (11 трав. 2018 року; м. Івано-Франківськ.). Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 67.

17. Гичка СГ, Нехаєнко МІ. Морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хелікобактеріозному та кандидозному інфікуванні травного тракту. X конгрес патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (27-28 верес. 2018 року; м. Івано-Франківськ – м. Яремче.) Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 45-6.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ КОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ХРОНІЧНІ ГАСТРОДУОДЕНІТИ У ПІДЛІТКІВ.....	29
1.1. Розповсюдженість ХГД у підлітків.....	29
1.2. Особливості патогенезу ХГД у підлітків захворювання.....	31
1.3. Молекулярні механізми реалізації дії інфекційних агентів на формування та рецидивування ХГД у підлітків.....	38
1.4. Молекулярні механізми репаративних процесів при ХГД у..... підлітків.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ХГД У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА 10 РОКІВ	65
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОБСТЕЖЕНИХ ПІДЛІТКІВ.....	87
4.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу ХГД у підлітків.....	87
4.2. Ендоскопічно-морфологічні особливості ХГД у підлітків.....	102
4.3. Стан секреторної функції шлунку при ХГД у підлітків.....	118
4.4. Клінічна характеристика перебігу ХГД у підлітків.....	120

4.5. Цитологічна характеристика слизової оболонки верхніх відділів травного тракту у підлітків з ХГД.....	126
4.6. Імуногістохімічна характеристика слизової оболонки верхніх відділів травного тракту у підлітків з ХГД.....	137
РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ПРОГРАМА ЛІКУВАННЯ ХГД У ПІДЛІТКІВ.....	170
5.1.Комплексне диференційоване лікування ХГД у підлітків.....	170
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	203
ВИСНОВКИ.....	223
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	226
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	229
ДОДАТКИ.....	252

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

АХТ	– антихелікобактерна терапія
ВВ ТТ	– верхні відділи травного тракту
ВП	– власна пластинка
ВХ	– виразкова хвороба
ГДЗ	– гастродуоденальна зона
ГЕРХ	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГРІ	– гостра респіраторна інфекція
ДПК	– дванадцятипала кишка
КУФ	– кислотоутворююча функція
ПЯЛ	– поліморфноядерний лейкоцит
ІС	– імунна система
ІГХ	– імуногістохімія
МЕЛ	– міжепітеліальний лейкоцит
РП	– ротова порожнина
СВД	– синдром вегетативної дисфункції
СО	– слизова оболонка
СО ДПК	– слизова оболонка дванадцятипалої кишки
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
СОШ	– слизова оболонка шлунку
ССС	– серцево-судинна система
ТТ	– травний тракт
ХГД	– хронічний гастродуоденіт
ХК	– хронічний кандидоз
ЦНС	– центральна нервова система
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФД	– функціональна диспепсія
ФЕГДС	– фіброезофагогастродуоденоскопія
ФР	– фактори ризику
ЦД	– цукровий діабет

ЩЗ	– щитоподібна залоза
Н.р.	– <i>Helicobacter pylori</i>
LPS	– lipopolysaccharide
PAMP	– pathogen-associated molecular patterns
PRR	– pattern-recognition receptors

ВСТУП

Актуальність. В останні десятиріччя згідно даних ВООЗ, соціально-економічні проблеми, погіршення екологічної ситуації, складність забезпечення профілактики захворювань у дітей і підлітків, є характерними ознаками сьогодення, що негативно впливають на стан здоров'я, захворюваність і якість життя населення. Серед хронічних захворювань в підлітковому віці чільну позицію займає патологія органів травлення, з них найпоширенішими є хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК), зокрема, хронічні гастродуоденіти (ХГД) [19, 20, 27, 43, 68, 121, 122, 123].

Профілактика, прогнозування, раннє виявлення й ефективне лікування ХГД у дітей та підлітків є актуальною медико-соціальною проблемою в усьому світі, що обумовлено відсутністю тенденції до зниження захворюваності, рецидивуючим прогредиєнтним перебігом, великою імовірністю розвитку тяжких ускладнень, толерантністю до загально прийнятих методів терапії з формуванням первинної інвалідності та соціально значимої патології у дорослих [19, 20, 43, 108].

На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу хронічних запальних процесів в слизовій оболонці (СО) шлунку і ДПК, їх діагностиці та лікуванні. Однак, це не знизило поширеності захворювання у дітей і, особливо, у підлітків, за останні роки у яких суттєво змінився його перебіг з раннім дебютом та малосимптомними проявами [16, 19, 20, 31, 43]. Збільшилась частота множинних деструктивних змін гастродуоденальної зони, а також вогнищевої атрофії СО шлунку та його гіпоацидності, що раніше було притаманно лише дорослим. Педіатри та дитячі гастроентерологи занепокоєні зростанням рівню інфікованості підлітків *Helicobacter pilory* (Н.р.) в комбінації із іншими мікроорганізмами, тропними до СО травного тракту (ТТ), зокрема грибами роду *Candida* [16, 19, 20, 31, 43]. Не дивлячись на значні успіхи у лікуванні хелікобактер-асоційованих ХГД та розробці ефективного ерадикаційного лікування, недостатньо уваги приділено з'ясуванню впливу інших інфекційних агентів на репаративні процеси в ТТ, перебіг та терапію

захворювання у підлітків. На початку 2000-х років в Україні вперше проведене клініко-експериментальне дослідження щодо ролі хелікобактерно-кандидозних і хелікобактерно-герпетичних асоціацій у формуванні та прогресуванні ХГД у дітей і розробки диференційованих підходів до їх лікування [20]. В подальшому вивчення проблеми продовжили інші вчені [34, 81]. Проте, досліджень, що стосуються Н.р.-асоційованих ХГД у підлітків з хронічним кандидозом (ХК) ТТ в літературних джерелах не виявлено. Вказане обґрунтовує необхідність з'ясування клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання у підлітків з ХК, молекулярних механізмів впливу хелікобактерно-кандидозної асоціації на процеси репарації СО ТТ, удосконалення прогнозу формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони і розробка ефективної комплексної диференційованої терапії. Саме вирішенню цих питань присвячене наукове дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика “Передумови формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-реабілітаційних заходів” (номер державної реєстрації 0114U002213).

Мета дослідження: удосконалити прогнозування та диференційовану терапію ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом та їх поєднанням на підставі вивчення клініко-морфологічних особливостей перебігу захворювання, факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони, впливу інфекційних агентів на молекулярні механізми запалення та репаративні процеси слизової оболонки травного тракту.

Задачі дослідження:

1. Здійснити ретроспективний аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей різних вікових груп за десятирічний період.

2. Визначити найбільш значимі комбінації факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони у підлітків і розробити математичні моделі їх прогнозу.

3. З'ясувати ендоскопічні та морфологічні особливості ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням.

4. Вивчити молекулярні особливості процесів репарації СО шлунку і дванадцятипалої кишки при ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом травного тракту та їх поєднанням.

5. Науково обґрунтувати, розробити, оцінити ефективність та впровадити в практичну медицину диференційовану комплексну програму лікування ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням.

Об'єкт дослідження. Хронічний гастродуоденіт у підлітків із хелікобактеріозом, хронічним кандидозом ТТ та їх поєднанням.

Предмет дослідження. Особливості клінічного перебігу, ендоскопічної та морфологічної картини ХГД, фактори ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ і їх поєднанням, ефективність комплексної терапії.

Наукова новизна отриманих результатів.

- вперше на підставі даних ретроспективного аналізу за десятирічний період виявлено збільшення в 3,8 разів частки підлітків з ХГД; частоти деструктивних форм захворювання у підлітків залежно від його тривалості (до 3 років – з 12,5 % до 35,9 %, більше 5 років – з 12,5 % до 26,4 %) і зростання у 1,9 разів частоти формування гіпоацидності шлунку;

- вперше з'ясовані найзначиміші комбінації факторів ризику формування гіпоацидності та множинних ерозій СОШ і ДПК у підлітків із ХГД та розроблені відповідні прогностичні математичні моделі;

- вперше встановлено, що ендоскопічними особливостями ХГД у підлітків з асоційованим хелікобактерно-кандидозним інфікуванням є розповсюджені деструктивні зміни СОШ і ДПК. За наявності хронічного

кандидозу ТТ переважають гіперпластичні зміни (32,1 %), включаючи поліпи, а також вогнищева атрофія СОШ у кожного десятого пацієнта;

- вперше з'ясовано, що морфологічними особливостями ХГД у підлітків при хелікобактеріозі є виразна дифузна інфільтрація власної пластинки (ВП) лімфоцитами і ПЯЛ, з максимальною кількістю макрофагів (CD68) на фоні запалення переважно III ступеню; при асоційованому інфікуванні – з формуванням лімфоїдних фолікулів і масивною інфільтрацією CD68 більш глибоких шарів СОШ, гіперплазією та мукоїдизацією поверхневих залоз з великою кількістю кандид у них; при ХК ТТ – дифузна інфільтрація ВП еозинофілами зі значною кількістю CD68 в поверхневих шарах СОШ з переважанням II ступеню запалення, гіперплазія як поверхневих, так і глибоких залоз з великою кількістю кандид у них; за відсутності інфекційного фактору – недифузна інфільтрація ВП поодинокими CD68 з мінімальним ступенем запалення без змін у залозах;

- вперше отримані дані щодо молекулярних особливостей впливу інфекційних середників на процеси репарації СОШ у підлітків з ХГД – значна активність маркера проліферації (Ki-67) в місці дифузної інфільтрації ВП та поверхневих залоз при хелікобактеріозі; максимальна активність – в лімфоїдних фолікулах та поверхневих залозах у хворих з асоційованим інфікуванням; за наявності хронічного кандидозу – значна активність маркера в місці дифузної інфільтрації ВП, поверхневих та глибоких залоз, у неінфікованих пацієнтів – мінімальна активність Ki-67 в поверхневому епітелії;

- вперше визначені особливості молекулярних механізмів неспецифічного захисту СОШ при ХГД у підлітків з хелікобактеріозом – максимальна експресія TLR4 на епітелії поверхневих залоз і макрофагах ВП, висока експресія TLR2 на поверхневому епітелії та низька – на епітелії поверхневих залоз і макрофагах ВП; при асоційованому інфікуванні – високий рівень експресії TLR4 на поверхневому епітелії, епітелії поверхневих залоз, макрофагах і лімфоцитах дифузного інфільтрату ВП, на макрофагах лімфоїдних фолікулів на тлі максимальної експресії TLR2 такої ж локалізації; за наявності ХК ТТ – помірна

експресія TLR4 на поверхневому епітелії й епітелії поверхневих залоз при максимальній експресії TLR2 такої ж локалізації та на еозинофілах, а також його помірній активності в дифузному інфільтраті ВП на лімфоцитах і макрофагах; за відсутності інфікування виявлена мінімальна експресія обох рецепторів на поодиноких макрофагах ВП;

-науково обґрунтована, розроблена та апробована програма комплексної диференційованої терапії підлітків з ХГД з включенням в базисну терапію ад'ювантних середників (пробіотичних спороутворюючих антибіотикорезистентних штамів *Bacillus clausii* при хелікобактеріозі, за наявності асоційованого хелікобактерно-кандидозного інфікування та при ХК ТТ – лікувальних дріжджів (*Sacharomyces boulardii*) і за результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних даних, ендоскопічно-морфологічної характеристики запалення та репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4 та показників ерадикації збудників доведена її більша ефективність (в 1,55-1,83 разів) порівняно з базисною терапією відповідно групового розподілу.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Розроблені математичні моделі прогнозу ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони для активного виявлення пацієнтів груп ризику, попередження рецидивів ХГД і розвитку ускладнень з подальшим відповідним обстеження та лікуванням.

2. Обґрунтована доцільність та запропоноване включення цитологічного дослідження елементів ураження СОПР та браш-цитології шлунку під час ФЕГДС при ХГД у підлітків для верифікації діагнозу хронічного кандидозу травного тракту.

3. Розроблена і впроваджена в роботу лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я програма комплексного диференційованого лікування ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням, з метою підвищення ефективності терапії.

4. На підставі отриманих результатів дослідження розроблений і впроваджений в практику закладів охорони здоров'я алгоритм ведення

підлітків із ХГД, який включає: оцінку ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони, діагностику інфікування, тропними до СО ТТ збудниками та призначення диференційованого лікування.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дослідження впроваджені в практику роботи ДКЛ № 9 м. Києва, Київського міського дитячого гастроентерологічного центру, дитячого міського центру профілактики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини роту і пародонту м. Києва, Київської обласної дитячої лікарні №1 м. Боярки, дитячого відділення Вишгородської ЦРЛ, Новопетрівської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини, а також в роботі кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика на передатестаційних циклах, спеціалізації і стажування за спеціальністю “Дитяча гастроентерологія” та “Педіатрія”, циклах первинної спеціалізації лікарі-інтернів за спеціальністю “Педіатрія”, а також на циклах тематичного удосконалення.

Особистий внесок дисертанта. У процесі виконання дисертації автором особисто відібрана і проаналізована наукова і патентна література, визначено мету і завдання дослідження. Власноруч проведена робота з архівними матеріалами, виконані клінічні спостереження в умовах стаціонару та на поліклінічному етапі, самостійно проводилась оцінка й інтерпретація даних анамнестичного, загально клінічних, інструментальних, цитологічних, морфологічних, імуногістохімічних методів дослідження. У всіх обстежених підлітків власноруч проведено цитологічне дослідження елементів ураження СОПР для виявлення хронічного кандидозу. Обґрунтована, розроблена та впроваджена в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів оптимізована програма лікування ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням з включення ад’ювантних середників. Проведено статистичну обробку й інтерпретацію отриманих результатів, сформульовані основні

положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлені матеріали для публікацій, актів впровадження.

Автор висловлює щиру подяку за консультативну і практичну допомогу при проведенні морфологічних та імуногістохімічних досліджень завідувачу кафедри патологічної анатомії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академіку Академії наук вищої школи України, члену Міжнародної академії патології, президенту Асоціації патологів України, доктору медичних наук, професору, патологоанатому вищої категорії С.Г.Гичку та співробітникам морфологічної лабораторії Інституту патології Карл-Тім-Клінікум академічної школи “Шаріте” (м. Котбус, Німеччина).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації було представлено та обговорено на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю “Медицина XXI століття” (Харків, 2014); XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Дніпропетровськ, 2015); науково-практичній конференції “Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей” (Київ, 2015); I міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих учених (Одеса, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика “Іновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров’я” (Київ, 2015); науково-практичній конференції із міжнародною участю “Сучасна медицина: актуальні питання” (Одеса, 2015), VIII конгресі педіатрів країн СНД “Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания” (Бішкек, Киргизстан), 2016); міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні питання медичної теорії та практики” (Дніпро, 2016); II науково-практичній конференції молодих вчених із міжнародною участю (Харків, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Перший академічний симпозіум з педіатрії” (Трускавець, 2017); XIX всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Полтава,

2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Другий академічний симпозіум з педіатрії” (Трускавець, 2018); науково-практичній конференції молодих вчених "Проблеми сьогодення в педіатрії" (Харків, 2018); науково-практичній конференції із міжнародною участю “Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу” (Івано-Франківськ, 2018); ХХ всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Харків, 2018).

Публікації . За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 6 статей у провідних виданнях, рекомендованих ДАК України та 1 у збірнику наукових праць і 10 тез матеріалів науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертацію викладено на 272 сторінках машинописного тексту. Робота написана українською мовою, складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що включає 216 джерела і займає 24 сторінок. Основна частина складає 173 сторінок. Роботу ілюстровано 72 таблицями і 35 рисунками, які займають 32 сторінки. Дисертація містить 6 додатків, що займають 20 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ХРОНІЧНІ ГАСТРОДУОДЕНІТИ У ПІДЛІТКІВ

1.1. Розповсюдженість ХГД у підлітків

В структурі загальної захворюваності дітей в Україні, хвороби органів травлення займають одну із перших позицій, складаючи 201,25‰ (9,54 %) [90]. Серед захворювань ТТ у підлітків провідне місце займає патологія шлунку і ДПК (від 50 до 75 %) [16, 29, 88]. Чільне місце в структурі захворювань гастродуоденальної зони займає ХГД (60-74 %), рідше зустрічається ізольований хронічний гастрит (ХГ) – 10-15 %, функціональна диспепсія – 10-15 %, виразкова хвороба (ВХ) ДПК і шлунку – 7-12 %. Розповсюдженість ХГД у підлітків зростає із 614 на 10 тисяч в 2010 році до 1346 в 2017 році.

Згідно сучасних уявлень важливою причиною формування ХГД є контамінація СО гастродуоденальної зони Н.р. [71, 77, 164, 176, 207]. Н.р. визнаний Міжнародною Агенцією по дослідженню раку ВООЗ канцерогеном І ступеню для людини. На сьогодні відомо, що саме тривала персистенція Н.р. супроводжується прогресуванням запальних змін СО шлунку з розвитком її атрофії, гіпоацидності та високим ризиком розвитком раку. Епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах свідчать, що 75-100 % ХГД, 70-80 % ВХ і 30-90 % випадків функціональної диспепсії були обумовлені інфікуванням Н.р. [54, 153, 202]. Рівень інфікованості Н.р. серед пацієнтів 7-11 років із захворюваннями ВВ ТТ перевищує 50 %, в старшому шкільному віці – 80 % [120, 154]. Зараження Н.р. починається в ранньому дитячому віці, досягає 33,3 % до 10 років і 56,3 % в 17 років [175, 202]. Враховуючи значну розповсюдженість Н.р. у дорослих, в тому числі, у осіб молодого віку, перспективними напрямками профілактики хронічних захворювань органів травлення і злоякісних пухлин шлунку являються своєчасне виявлення і ерадикація Нр-інфекції у дітей і підлітків [71, 75, 85, 120, 153, 164, 175, 207].

Згідно даних низки дослідників, за останні роки суттєво змінився клінічний перебіг захворювання – відсутня його типова клінічна картина з переважанням безсимптомної чи малосимптомної форми та рецидивуючим перебігом ХГД [16, 19, 20, 31]. Збільшилась в 4 рази частота розповсюджених та в 3 рази деструктивних змін гастродуоденальної зони. При цьому, частота виявлення ерозивних ХГД у підлітків в 2,5 рази вища, ніж у дітей до 15 років [89]. Якщо в 10-14 років деструктивні ураження СОШ і ДПК складали 8-10 %, то в 15-18 років їх рівень збільшився в 2 рази. За даними Шабалова Н.П. [44] тільки 10-15 % дітей мають ізольоване ураження шлунку, а 85-90 % – поєднане ураження як шлунку, так і ДПК, що свідчить про спільність основних механізмів розвитку захворювання. Саме у підлітків зростає доля гіпоацидних станів, раніш не притаманних дитячому віку, за рахунок збільшення частоти субатрофічних і атрофічних змін СОШ, які в подальшому супроводжуються зниженням секреторної функції шлунку [18, 19, 20, 43]. Останні роки характеризуються чіткою тенденцією до омолодження захворювань гастродуоденальної зони, збільшенням частоти деструктивних процесів, з тривалим рецидивуючим і прогресивним перебігом [26, 128, 129].

Відмічається феномен синтропії, коли до патологічного процесу залучаються інші органи травлення, що розвиваються із єдиної ембріональної закладки, та феномен поліморбїзму, коли крім ураження гастродуоденальної зони ТТ формується патологія інших органів і систем.

Закордоном клінічний діагноз ХГД застосовується рідко, оскільки в західноєвропейських країнах він є морфологічним і характеризує глибину структурних змін СО шлунку і ДПК. Клініцисти при виявленні відповідних клінічних симптомів частіше вживають термін “функціональна диспепсія” (ФД). Проте в Японії, країні із високою частотою раку шлунку, не відмовились від діагнозу ХГД [77]. В Україні лише одна із десяти ФЕГДС супроводжується взяттям одного чи декількох біоптатів СО шлунку, гістологічна оцінка яких дозволяє встановити діагноз ХГД [16, 25, 28, 29, 30].

Отже, підсумовуючи літературні дані щодо зростання поширеності ХГД у підлітків, збільшення рівня інфікованості Н.р., проблема підвищення ефективності ерадикаційної терапії, яка б враховувала особливості підліткового віку, залишається актуальною і перспективною, що потребує уточнення основних ланок патогенезу захворювання з урахуванням, перш за все, інфекційного компоненту.

1.2. Особливості патогенезу ХГД у підлітків

ХГД – це екозалежне, мультифакторіальне, поліетіологічне хронічне рецидивуюче захворювання запального характеру, що супроводжується неспецифічною структурною перебудовою СО та залозистого апарату шлунка і ДПК, в основі якого є круглоклітинна запальна інфільтрація з розвитком дисрегенераторних і дистрофічних процесів, що призводять до розладів секреторної, моторної та інкреторної функції шлунку і ДПК, з можливістю появи шлункової та кишкової метаплазії [80].

На сьогодні доведено, що в патогенезі ХГД велике значення має порушення балансу між захисними чинниками у відношенні СОШ і ДПК (секреція шлункового слизу, продукція бікарбонатів, регенеративні властивості клітин, стан мікроциркуляції, синтез простагландинів) і факторами агресії (гіперпродукція соляної кислоти і пепсину, порушення моторики, аліментарні фактори та інфекційні агенти). В цьому плані, вплив на організм ендогенних та екзогенних факторів спричинює розвиток нейровегетативних реакцій, неврозу, неспецифічного синдрому гіперчутливості, зниження резистентності до інфекції. Із інфекційних факторів найбільш вивченим на сьогодні є *Helicobacter pylori* (Н.р.). На тлі означених факторів реалізується спадкова схильність до розвитку цього екозалежного соматичного захворювання і обумовлює порушення рівноваги між захисними чинниками і факторами агресії відносно СО шлунку і ДПК [19, 20, 108, 109, 120, 154, 207].

Факторами ризику розвитку патологічного процесу в СО шлунку і ДПК є: несприятлива екологічна ситуація в регіонах та якість питної води; аліментарні

чинники (режим, якість і кількість їжі, збалансованість інгредієнтів, порушення харчового стереотипу, зловживання копченими, смаженими, соленими, рафінованими продуктами); зміна складу їжі (хімічних добавки, ГМО, гормони росту, антибіотики, посилювачі смаку в продуктах харчування); хімічні подразники (рефлюкс жовчі в шлунок) [32]; селективний дефіцит sIgA в СО ТТ; її ішемія, внаслідок мікроциркуляторних розладів; харчова, медикаментозна і полівалентна алергія; хронічні інтоксикаційні процеси із накопиченням токсичних метаболітів, зниженням функції детоксикації, порушенням процесів їх біотрансформації [19, 20, 75]; генетична схильність; психотравмуючі фактори (хронічний стрес в сім'ї, школі, емоційний стрес, психосоматичні розлади) [43]; інфекція Н.р. й інші тропні до СО мікроорганізми (гриби роду Кандида, герпесвіруси тощо) [19, 20]; нейро-імуно-ендокрина недостатність [88]. Нейрогуморальний шлях реалізації інтероцептивних зв'язків відбувається з допомогою інтестинальних гормонів місцевої і загальної дії, гормонів гіпофізу кори наднирників за участю різних відділів нервової системи, що особливо актуально в період пубертату [16, 87, 88, 89, 176]. Комбінація і взаємозв'язок вказаних факторів потребує своєчасного їх виявлення та попередження у дитячому і, особливо, підлітковому віці, зокрема, на фоні інфікування Н.р. і кандидами.

Відкриття австралійськими дослідниками Джоном Робіном Уорреном і Барі Джеймсом Маршалом зв'язку бактерії Н.р. з формуванням ХГ і ВХ шлунку вплинуло на розуміння сутності цих захворювань та обумовило формування нових підходів до їх профілактики та лікування [30, 116, 120, 164]. Н.р. колонізує шар поверхневого слизу антрального відділу шлунку в межах одношарового поверхневого епітелію і міжклітинного простору, руйнуючи контакти між клітинами. Збудник продукує уреазу, що розщеплює сечовину їжі, захищає себе лужним середовищем аміаку від кислоти шлункового соку. В свою чергу, уреазу створює навколо бактерії захисний ореол, що гальмує фагоцитоз. Також уреазу розщеплює сечовину на аміак та вуглекислий газ, які, в свою чергу, не тільки нейтралізують соляну кислоту, але й стимулюють G-

клітини з розвитком гіпергастринемії, гіперсекреції соляної кислоти, підвищенням агресивних властивостей шлункового соку. Таким чином, в розвитку Н.р.-асоційованого ХГД відіграє роль не лише ослаблення захисних властивостей СО, а збільшення активності агресивного фактору [1, 2]. Епітеліальні клітини СОШ і ДПК продукують муцин-екстрацелюлярний глікопротеїн, який складається із N-ацетілгалактозаміну, N-ацетілглюкозаміну, фукози, галактози, сіалової кислоти [133]. Глікопротеїн виконує захисну функцію за рахунок взаємодії між епітелієм, мікробіотою і системою імунного захисту організму (вродженою й адаптивною) [163]. Синтез муцину у людини регулюється експресією генів в епітеліальних клітинах. Крім цього, стимулювання синтезу муцину відбувається під дією продуктів мікробної діяльності, нейтрофілів і цитокінів, як компонентів імунної системи [171]. Кушніренко І.В. [65] продемонструвала в своєму дослідженні здатність *S. albicans* ініціювати синтез муцинів епітеліальними клітинами при більш глибокому проникненні у СО ТТ. В той же час, виявлені порушення основних структурних складових муцину, особливо при інвазивному ураженні ТТ у хворих із кандидозом, свідчать про деградацію муцинового гелю і порушення захисних властивостей СО. Вказане підтверджує думку про негативний вплив *S. albicans* на антиінфекційну резистентність СО.

Різні мікроорганізми здатні викликати деградацію муцину і проникаючи крізь нього, адгезуватися до епітеліальних клітин. Це, зокрема, Н.р., муциназа якого руйнує глікопротеїни шлункового слизу, прокладаючи дорогу собі до епітеліального покриву шлунку. Розвиток патологічних змін починається із деструкції пристінкового слизу, дегенерації і некрозу епітеліоцитів, руйнування міжклітинних зв'язків, появи атрофії та розповсюдження запального процесу в фундальний відділ.

За даними низки авторів Н.р. є частиною мікробіому людини, онак, в певних умовах, може проявити свої патологічні властивості [119, 120]. Тому, однією із важливих ланок патогенезу ХГД – є порушення мікробної біоплівки (мікробіому) СО ТТ з подальшою її контамінацією Н.р.

На сьогодні доведена роль *H.p.* в розвитку хронічного запалення СОШ. *H.p.* виживає в кислому середовищі, численні молекулярні механізми, які на сьогодні залишаються недостатньо вивченими, дозволяють патогену уникати ефективної відповіді імунної системи і забезпечують його тривалу персистенцію [130]. В своїх роботах Ким Н. [57] демонструє дані, що *H.p.* впливає на активність Т-клітин і порушує баланс імунного співвідношення Th1/Th2. До того ж генетична різноманітність *H.p.* сприяє реалізації факторів патогенності, що збільшує з віком ризик розвитку патологічного процесу [156]. Стійкість бактерії реалізується за рахунок взаємодії із клітинними рецепторами і бактеріальні фактори стимулюють селективну експресію відповідних генів, обумовлюючи неефективну імунну відповідь. Генетична різноманітність *H.p.* сприяє реалізації факторів патогенності, що збільшує з віком ризик розвитку патологічного процесу [156]. Установлено, що *H.p.* має декілька десятків факторів патогенності. Особливе значення має ген *CagA* (цитотоксин-асоційований ген А), який кодує утворення вакуолізуючий цитотоксин А (*Vac A*), що діє на АТФ-азу V типу. Саме інфікування даним штамом *H.p.* обумовлює ризик розвитку виразного запального процесу. Зазвичай, кожний штам *H.p.* проявляє декілька факторів вірулентності. Усі *CagA (+)* штами містять ген *Bab A*. Саме комбінації генів факторів вірулентності визначають перебіг захворювання [136, 137]. Поєднання гена *CagA* із *vacAs1a/m1* і алелем *iceA1* асоціюється із розвитком вираженого ерозивного гастриту. А поєднання *CagA* із *vacAs2/m2* і алелем *iceA2* асоціюється із розвитком субклінічної форми захворювання [186]. Стрімкий прогрес технології секвенування виявив нові фактори вірулентності, які достовірно відрізняють один штам *H.p.* від іншого за набором генів. В тому числі гени, що кодують білки і ферменти для синтезу ліпополісахаридів (ЛПС) *H.p.* [152, 160, 209]. Недостатня кількість досліджень щодо *H.p.*-інфекції в дитячому віці з проведенням генотипування, на жаль, не дозволяє однозначно говорити про їх роль для розвитку ХГД [78].

До інфекційних факторів, що можуть викликати розвиток ХГД, крім *H.p.*, відноситься інші мікроорганізми, тропні до СО ТТ, зокрема, гриби роду *Candida*,

які володіють вірулентністю, адгезивністю та інвазивністю.

За висловленням відомого гастроентеролога І.Т.Івашкіна: “На очах одного покоління лікарів неінфекційна патологія травної системи стає інфекційною” [25]. Однак, поліетіологічність і мультифакторність ХГД залишає захворювання у розділі гастроентерологічної патології, разом з тим визнавши за інфекційними агентами роль важливого фактору його патогенезу [19, 20]. Для розвитку ХГД має значення внутрішньовидовий штам патогену, тривалість захворювання, ступінь обсіменіння СОШ, генетична схильності пацієнта і характер його імунної відповіді [78]. ХГД асоційовані із високо патогенними штамми *H.p.* виявляють лише в третині випадків і часто при помірному ступені запалення в СОШ [9].

На сьогодні розроблені погоджувальні документи в Європі і США по діагностиці та лікуванні інфекції *H.p.* у дорослих, які на думку більшості дитячих гастроентерологів, не можуть бути використані в педіатрії [12, 77, 103, 116, 207]. У високо розвинутих країнах світу відмічається низький рівень інфікованості дітей *H.p.* Для цих країн Європейська (ESPGHAN) і Північноамериканська (NASPGHAN) асоціація дитячих гастроентерологів і нутриціологів із позицій доказової медицини, визначає групу дітей, яка підлягає тестуванню на *H.p.* та застосуванню ерадикаційної терапії [77, 120, 164]. Що стосується України та Росії, які відносяться до країн із високою частотою інфікованості *H.p.* та відсутністю власних узгоджувальних документів, то медикаментозна терапія ХГД в дитячому і підлітковому віці здійснюється індивідуалізовано [43, 120].

Що стосується інших інфекційних агентів, тропних до СО ТТ, то в сучасних умовах збільшується частота захворювань, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, вірусами простого герпесу I типу, ЦМВ, мікоплазмами, грибами роду *Candida*. За даними ВООЗ, п'ята частина населення світу хворіє на різні форми кандидозу. Найпоширенішим опортуністичним захворюванням є кандидоз СО і шкіри [19, 20, 21, 22, 75]. При використанні ерадикаційної терапії з'явилося поняття фокального кандидозу у

дорослих пацієнтів без системного імунодефіциту [126]. Показано, що рівень обсіменіння СО антруму Н.р. прямо пропорційний вмісту грибів в кишечнику [37, 112, 113] з експресією генів, що кодують синтез факторів патогенності як Н.р., так і фактори адгезії та інвазії грибів роду *Candida*. Дослідженнями останніх років доведено, що антихелікобактерна терапія може супроводжуватись формуванням протигрибкової резистентності – однієї з причин зменшення кількості індигенних бактерій в мікробіомі кишечнику зі створенням сприятливих умов для інвазії грибів роду *Candida* в СО ТТ [134].

На сьогодні в світі досягнуті певні успіхи у лікуванні мікотичних уражень ТТ у дорослих. Розроблені стандарти діагностики і лікування кандидозу СО ТТ [125, 126]. В той же час, в практичній медицині існують певні труднощі щодо диференційної діагностики хронічного кандидоносійства й інвазивного кандидозу [21, 22, 95, 96, 125, 127], відсутні дослідження, що стосуються особливостей перебігу ХГД у підлітків із ХК ВВТТ. Вказане обумовлює доцільність вивчення ролі грибів роду *Candida* у формуванні гіпоацидності та множинних ерозивних уражень СО ТТ при ХГД, асоційованих з Н.р. у підлітків [19, 20, 75, 85, 88, 120, 154].

Глікогенофілія та тропність грибів роду *Candida* до багатошарового плоского епітелію ТТ супроводжується його ураженнями від ротової порожнини до дистальних відділів кишечнику [19, 20, 21, 22]. Обсіменіння СО шлунка грибами роду *Candida* виявлено у 61,0 % пацієнтів з ФД, у 54,2 % – з ВХ шлунка та у 10,3 % – з ХГД [75]. В своїй роботі Тяжка О.В продемонструвала бактеріологічні дослідження біоптатів антрального відділу шлунку, де гриби роду *Candida* становили 22 % [108]. До недавніх пір вважалось, що шлунковий сок знищує патогенну мікрофлору протягом 30 хвилин. Проте, найсучаснішими мікробіологічними дослідженнями було підтверджено наявність в шлунку різноманітних факультативних мікроорганізмів, особливо при інфікуванні Н.р. При цьому, на сьогодні стан мікробіому гастродуоденальної зони залишається одним із найменш вивчених аспектів патогенезу ХГД у підлітків. Також залишаються не з'ясованими

умови, в яких умовно-патогенні мікроорганізми проявляють свої патогенні властивості [127].

Прийом лікарських засобів (антибактеріальні препарати у дітей з раннього віку при респіраторній патології, протизапальні і знеболюючі засоби у підлітковому віці, інгібітори протонної помпи, блокатори H₂-гістамінорецепторів, ерадикаційні комплекси) підвищують ризик активації агресивних потенцій грибів роду *Candida* в ТТ, який для них є природним резервуаром зі збільшенням резистентності до загальних антифунгальних засобів [19, 20, 75].

Порушення балансу між факторами агресії та захисту СОШ і ДПК, призводить до зниження її захисної бар'єрної функції, в тому числі, і факторів антифунгального захисту. Дефектом захисту є порушення цілісності СО, протективних властивостей слизу, антагонізму членів мікробіому до грибів, активності ферментів ТТ і неспецифічних гуморальних факторів (лізоциму, секреторного IgA, трансферину), ролі клітин фагоцитарного ряду і процесів презентації грибкового антигену структурам із імунологічною пам'яттю [127]. Описані дефекти антифунгальної системи сприяють виникненню кандидозу. Особливою групою ризику в цьому плані є підлітки, за рахунок вікових гормональних коливань, коли створюються додаткові сприятливі умови для формування кандидозу. Стрес, гіпоксія, порушення мікроциркуляції, вживання алкоголю та куріння, спричинюють формування інвазії грибів роду *Candida* в СО органу, або розвиток токсикоалергії при наявності гіперчутливості організму до кандид [19, 20, 21, 22, 75, 95, 96].

Збільшення концентрація грибів в кишечнику із розвитком сенсibiliзації та інтоксикації організму ферментними та полісахаридними факторами агресії і патогенності, стає передумовою для формування вторинного імунодефіциту. В літературі існують дані про тісний зв'язок між грибами і хелікобактером, коли в 98 % зразків грибів роду *Candida* зі СОШ виявляється і Н.р., які мають ген острівка патогенності *ca9A*. Інші роботи демонструють гомологічність між генами виявлених у грибів та Н.р [112,113].

Ураження ТТ, зазвичай, починається з СОПР, характер та частота яких у підлітків з ХГД в літературних джерелах висвітлені недостатньо. Не встановлені причинно-наслідковий зв'язок між розвитком патології ПР та ХГД. При цьому завжди СО, ясна та язик вважали “дзеркалом”, яке відображало достатньо закономірні перші зміни та ранні прояви патології ТТ [24, 49, 118]. СОПР як перший захисний бар'єр між навколишнім середовищем і організмом людини, визначає певні ризики розвитку захворювання. Ураження порожнини рота є частиною кандидозу верхнього відділу ТТ [19, 20, 21, 22, 95, 96].

В цьому плані, багато наукових робіт присвячені вивченню дії пробіотиків. Антагонізм бактеріоцинів, лантибіотиків, перекису водню, дія метаболітів (сперміцини, сперміцидини, коротколанцюжкові жирні кислоти), конкурентна дія за харчові інгредієнти та блокування місць прикріплення та інвазії в СО [18, 111, 132, 183, 194].

Незважаючи на наявність найсучасніших досліджень щодо антагоністичної дії пробіотиків до Н.р., це питання залишається недостатньо вивченим [1, 2, 3]. З одного боку молочна кислота пробіотичних мікроорганізмів інгібує уреазу Н.р. і гальмує підвищення рН в шлунку [170]. З іншого боку, встановлено, що молочна кислота, яка продукується клітинами СОШ сприяє розростанню колоній Н.р. [183, 194, 199].

Таким чином, аналізуючи дані вітчизняних та закордонних літературних джерел виявлено, що у підлітків з ХГД на фоні вікової нейро-імуно-ендокринної перебудови організму, вплив ендогенних і екзогенних факторів посилюється. Вказане є підґрунтям для Н.р., як члену мікробіому людини, самостійно і в асоціації із іншими патогенами, для реалізації патологічних властивостей. Це потребує розробки диференційованих підходів до терапії, які б враховували патогенетичні механізми ХГД та вікові особливості підлітків.

1.3. Молекулярні механізми реалізації дії інфекційних агентів на формування та рецидивування ХГД у підлітків

Сучасні аспекти вивчення патогенезу ХГД потребують визначення ролі факторів місцевого захисту СОШ і ДПК. В Україні імуногістохімічну характеристику деяких компонентів клітинної ланки локального імунітету СОШ у дітей в своїх роботах вивчав Абатуров О.Є. [4, 5, 6, 7].

Відомо, що індивідуальна чутливість організму до інфекції визначається патогенністю мікроорганізму, факторами навколишнього середовища і станом імунної системи. Дані імунологічного дослідження дають інформацію щодо кількості і функції циркулюючих імунокомпетентних клітин. Однак, вони не характеризують стан місцевого захисту СО проти патогенних інфекційних агентів, що забезпечується факторами вродженого та адаптивного імунітету. Розвиток адаптивного імунітету реалізується повільно. Більш швидкий розвиток імунних реакцій забезпечується відповіддю вродженого імунітету.

Провідним механізмом запуску вродженого протиінфекційного захисту є розпізнавання молекулярних еволюційно консервативних структур – патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) інфекційних агентів рецепторами розпізнавання образів (pattern-recognition receptors, PRR). Найвідоміші PAMP компоненти поверхневої мембрани бактерій: ліпополісахариди (lipopolysaccharide, LPS) Грам-негативних бактерій і зимозан грибів. Кожен інфекційний агент характеризується унікальною комбінацією (PAMP), яка взаємодіє з певним рецептором макроорганізму, що обумовлює особливості запального процесу, асоційованого із етіологічним чинником захворювання. До таких рецепторів відносяться Toll-подібні рецептори (TLR), що реагують на вторгнення інфекційного агента і ініціюють вроджену імунну відповідь [1, 2, 4, 5]. Від різноманітності субверсій TLR залежить ідентифікація Н.р. і відповідний напрямок розвитку процесу [130].

Н.р. відноситься до грамнегативних бактерій, у якої одна із основних консервативних патоген-асоційованих молекулярних структур є LPS. В 1998-1999 роках було продемонстровано [201] роль LPS *H.pylori*, як медіатора запалення, що визначає перебіг захворювання. На апікальній поверхні

цитоплазматичної мембрани епітеліоцити СОШ експресують TLR2. Епітеліоцити СОШ мають низький рівень експресії TLR4 на базолатеральній поверхні цитоплазматичної мембрани, порівняно із іншими ділянками ТТ [195]. На сьогодні дані щодо відповідності Toll-подібних рецепторів рівню розповсюдженості Н.р. в СОШ є неоднозначними. Згідно результатів досліджень Bernd Schmausser [192], експресія TLR4 на мембрані епітеліоцитів відповідає ступеню її колонізації Н.р. В той же час, дані Elvira Garza-Gonzalez [144] демонструють відсутність такої залежності.

Дослідженнями Обоноу М. і співавт. [179] показано, що TLR2 і TLR4 разом розпізнають LPS *H.pylori*. Інфікування збудником супроводжується підвищенням експресії TLR2 і пригніченням Th₁-відповіді, що сприяє ухиленню бактерії від факторів захисту [197]. На думку О. Є. Абатурова [2], для збудження TLR4 необхідно попереднє порушення тісних контактів між клітинами, що обумовлено різницею в локалізації на поверхні мембран епітеліоцитів TLR2 і TLR4. Також підтверджено, що розвиток Н.р.-асоційованого ХГД супроводжується підвищенням експресії TLR4 в СОШ. Однак, відсутні роботи, в яких вивчали рівень експресії Toll-рецепторів при наявності асоціації Н.р. з *Candida albicans* у підлітків. Відсутні також дослідження щодо особливостей молекулярних механізмів неспецифічного захисту вродженого імунітету та їх вплив на розвиток ХГД у підлітків без асоціації із *H.pylori*, при явищах кандидозу ВВТТ.

Що стосується дітей, то розкриття молекулярних механізмів неспецифічного захисту СО вродженого імунітету, зокрема ролі TLR4, і TLR-аксесуарних молекул (LBP, CD14, MD2), дозволило уточнити значення останніх у розвитку хелікобактерної інфекції. Саме адекватне збудження PRR обумовлює ефективну ерадикацію патогенного інфекційного агента, репарацію пошкоджених тканин, одужання пацієнта, тоді як недостатня активація PRR може стати причиною розвитку хронізації запалення, а надмірна – виникнення автоімунного процесу. TLR і TLR-аксесуарні молекули сприяють активації вродженого імунітету і забезпечують формування механізмів набутого

імунітету через антигенпрезентуючі клітини (дентритні клітини, мононуклеарні фагоцити).

Мононуклеарні фагоцити є одними із основних клітин імунної системи. Перші дослідження та ідентифікація антигена CD68, як маркера фагоцитів датується в 90-х роках минулого століття за допомогою імунофлюорисценції і світломікроскопічних методів [190]. В периферичній крові вони представлені моноцитами, в тканинах макрофагами [97, 98]. Дані клітини мають високу фагоцитарну здатність і бактерицидність, беруть участь в індукції гуморального і клітинного імунітету, здатні знищувати патогенні й апоптозні клітини. Відомі роботи, де за допомогою маркера CD68 виявлені закономірності розташування внутрішньоепітеліальних макрофагів в війчастому циліндричному епітелії. Ділянки представлені келихоподібними клітинами мають значно меншу кількість макрофагальних клітин. Особливості експресії в запальному інфільтраті вивчалися із метою оцінки макрофагальної активності і фагоцитозу при гострому панкреатиті у дорослих, як прогностичного фактору несприятливого перебігу хвороби [17].

В дитячій гастроентерології Абатуров О.Є. вивчав макрофаги як клітинні компоненти вродженого імунітету, що реагують на Н.р. Сучасні досягнення вивчення макрофагів розподіляють їх на три фенотипа макрофагів: M₁, M₂, M₃. При імуногістологічному дослідженні біоптатів СОШ у хворих із хронічними Gag A (+) Н.р.-асоційованих гастритів [4, 5] виявлене значне збільшення CD68-маркера, який був присутній на всіх макрофагах в межах епітелію, безпосередньо під ним і в найбільш пошкоджених ділянках. Макрофаги є важливими координаторами імунної відповіді. Контакт із мікроорганізмом або його PAMP призводить до активації самого макрофагу і збудження TLR4 на ньому, що в свою чергу збільшує секрецію цитокинів і індукцію синтезу прозапальних цитокинів.

В своїх роботах Абатуров О.Є. [1, 3] продемонстрував роль пробіотиків на розвиток запального процесу та ефективність антихелікобактерної терапії. Інактивація ЛПС інфекційного агента запобігає його взаємодії із Toll-

подібними рецепторами, що супроводжується збільшенням рівню sCD14 на фоні зниження активності NF-kB [2]. На сьогодні має місце посилений інтерес до використання ад'ювантних засобів при антихелікобактерній терапії [71, 72, 185, 189]. Відомо, що антибіотик впливає на якісний і кількісний склад мікробіому [191]. Пробиотики мають здатність посилювати місцевий імунітет шляхом регулювання експресії генів, активації макрофагів і модулювання складу цитокінів. Вказане призводить збільшення рівню сироваткового IgA, зменшення інтерлейкіну-6 і 8 у відповідь на Н.р.-інфекцію [211]. Пробиотики продукують речовини, що інгібують процеси метаболізму та пригнічують адгезивні властивості Н.р. [170, 184, 213]. Доведена антагоністична роль пробіотика по відношенню до Н.р. як *in vitro*, так і *in vivo* [184]. На сьогодні досконало не вивчені механізми, що дозволяють збільшити ефективність антихелікобактерної терапії (АХТ). Найбільш вивченим в схемах ерадикаційної терапії в контрольованих дослідженнях пробіотиком є препарат, що містить *Saccharomyces boulardii* [71, 72]. Декілька метааналізів (2009, 2010, 2013) демонструють збільшення частоти ерадикації на 13 % і зниження частоти побічних ефектів, пов'язаних із АХТ при застосуванні цього пробіотичного мікроорганізму [71, 72, 198, 200, 215].

Таким чином, використання пробіотиків при проведенні антихелікобактерної терапії підвищує ефективність лікування і зменшує кількість побічних наслідків. Останній перегляд рекомендацій по діагностиці і лікуванні Н.рулогі Маастрихт IV рекомендує використовувати пробіотики в якості ад'ювантної терапії [10].

Розуміння функціонування молекулярних механізмів вродженого імунітету, зокрема TLR і TLR-аксесуарних молекул, – найважливіша умова для подальшого вдосконалення методів лікування і профілактики хвороб, у тому числі, Н.р.-асоційованого ХГД, особливо у поєднанні із грибами роду Кандида.

Отже, вивчення патогенезу ХГД та з'ясування ролі інфекційних агентів в розвитку і перебігу захворювання має відбуватись на молекулярному рівні. Тому перспективним напрямком є вивчення імуногістохімічної характеристики

локального процесу в СОШ у підлітків з ХГД, з визначенням ролі розпізнавальних рецепторів вродженого імунітету та механізмів дії дозволить збільшити ефективність антихелікобактерної терапії ХГД.

1.4. Молекулярні механізми репаративних процесів при ХГД у підлітків

Підлітковий вік є найбільш екопатогенним періодом розвитку організму [51, 52, 61, 110, 115]. Під впливом екопатогенної дії ксенобіотиків розвивається синдром неспецифічної гіперчутливості, знижується резистентність до інфекцій та змінюються адаптаційно-компенсаторні процеси. Вказане є підґрунтям для реалізації спадкової схильності до розвитку ХГД, як екозалежної патології [19, 20, 108, 109, 120, 154, 207]. В численних роботах було відмічено зростання частоти гастроентерологічних захворювань на фоні погіршення екологічної ситуації в Україні, особливо на радіаційно забруднених територіях [19, 20, 73, 74, 94]. За роки після аварії на ЧАЕС рівень поширеності за класами захворювань органів травлення зріс більш як у 10 разів [73, 94]. Дослідження, в яких вивчали віддалені результати дії малих доз радіації, показали переважання ХГД серед патологій ТТ із залученням в патологічний процес декількох його зон [62].

Доведено, що пік розвитку хронічної патології гастродуоденальної зони припадає на період статевого дозрівання [41, 44, 45, 89]. На складний механізм нейрогуморальної регуляції системи травлення має вплив період інтенсивної зміни гормональної і нервової регуляції роботи ТТ. Взаємозв'язок нервової системи і системи травлення відбувається за рахунок нейрорефлекторних і гормональних впливів, оскільки низка гормонів мозку ідентичні гастроінтестинальним гормонам і мають широке поле дії на функції шлунку і ДПК [1]. Пубертатний період, як період активного росту, є результатом інтегрованого комплексного впливу харчування, анаболічних та катаболічних процесів. Пермісивна взаємодія гормонів обумовлює особливості перебігу патологічного процесу урівноважуючи фактори агресії і фактори захисту [41,

44, 45, 46, 89]. Особлива роль належить представникам анаболічних факторів – статевим гормонам. Естрогени гальмують шлункову секрецію, підвищують резистентність СО ВВТТ. Високі рівні естрадіолу свідчать про активацію регенеративної функції, а андрогенів про сповільнення регенеративних процесів в СОШ [46, 107]. В роботах Дуднікової Є.В. [46, 86] виявлено зв'язок високого рівня естрадіолу із активацією регенеративної функції СОШ, а низький рівень прогестерону при ерозивному ХГД оцінено як слабку ланку анаболічного резерву, що впливає на трофічну функцію [46]. За даними Пархоменко Л.К. [89] порушення моторики ВВ ТТ обумовлено дією прогестерону, а базальна гіперацидність – андрогенів.

Різний ступінь активності патологічного процесу обумовлений співвідношенням процесів апоптозу і проліферативної активності епітелію. Відомі літературні дані про певні особливості патогенезу і морфологічної картини при різних формах ХГД. Достатньо вивчений механізм прогресування морфологічних змін в СО при ХГД, асоційованому з Н.р. [83, 92, 212]. Розвиток цієї інфекції призводить до порушення співвідношення проліферативних і апоптозних процесів, про що свідчить зміна експресії молекул Ki-67, PCNA, Vcl-2 і Вах [109]. При посиленій клітинній загибелі посилюється і проліферативна активність епітеліоцитів. Відповідно висока експресія маркерів проліферації, як прояв участі в клітинному відновленні, виявляється при вираженій інфільтрації СОШ лімфоцитами [59, 178]. Існує незначна кількість робіт в дитячій гастроентерології, присвячених особливостям репаративних процесів при ХГД, не асоційованого із Н.р. Літературні дані мають суперечливий характер щодо співвідношення проліферації та апоптозу при ХГД, асоційованому з Н.р. Тяжка О.В. і співавт. [109] вивчала в своїй роботі показники клітинного оновлення при хронічній гастродуоденальній патології, де було продемонстровано відсутність впливу інфекції Н.р. на ступінь запального процесу і показники клітинного оновлення. Тому і можливість зворотного розвитку морфологічних змін і поліпшення репаративних процесів після проведеної ерадикаційної терапії не однозначна. Саме дисбаланс процесів

апоптозу і проліферації є прогностичним показником майбутнього рецидиву і розвитку деструктивних змін [109]. Вплив інших мікроорганізмів, зокрема, кандид, на процеси проліферації залишається не вивченим. Маркер проліферації клітин Ki-67 присутній у всіх активних фазах клітинного циклу, окрім стану спокою й ілюструє долю росту популяції клітин.

Отже, беручи до уваги вплив на репаративні процеси вище описаних особливостей підліткового віку, доцільно вивчати вплив чинників, що регулюють проліферацію та апоптоз при ХГД у підлітків. Вказане обумовлене тим, що хронічний неатрофічний гастрит, ерозивний гастрит, атрофічний гастрит є послідовними стадіями одного циклу порушення клітинного оновлення і регенерації епітелію СОШ.

Таким чином, на сьогодні залишаються не вивченими молекулярні механізми впливу інфекційних агентів і їх взаємодії із компонентами вродженого імунітету і відповідною клітинною реакцією місцевої імунної системи у підлітків із ХГД на тлі ХК ВВТТ. Потребують подальшого вивчення молекулярні особливості репаративних процесів, враховуючи суперечливі дані щодо покращення показників клітинного відновлення під впливом успішної ерадикаційної терапії. Вказане є підставою для уточнення даних щодо ендоскопічно-морфологічних особливостей даної патології, з'ясування факторів ризику виникнення і подальшого рецидивуючого перебігу ХГД у підлітків з ХК ВВТТ, враховуючи дискутабельний характер даних щодо співвідношення проліферації і апоптозу при ХГД асоційованому із Н.р.

Таким чином, підводячи підсумок вище зазначеному, на підставі аналізу вітчизняних та закордонних літературних джерел, стає очевидним, що на сьогодні потребує подальшого удосконалення прогнозування розвитку гіпоацидності шлунку та формування множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони при ХГД у підлітків з асоційованим хелікобактерно-кандидозним інфікуванням на підставі уточнення комбінацій статистично значущих факторів ризику з подальшою розробкою відповідних математичних моделей. Потребують з'ясування молекулярні механізми впливу асоційованої

хеікобактерно-кандидозної інфекції на стан репаративних процесів в СОШ і ДПК у підлітків з розробкою ефективних диференційованих, патогенетично обґрунтованих програм лікування ХГД. Саме вирішенню цих питань присвячена наша науково-дослідна робота.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ. Особливості клінічного перебігу, ендоскопічних, морфологічних та мікробіологічних ознак хронічних гастродуоденітів у підлітків. Наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю “Медицина ХХІ століття” (27 листоп. 2014 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2014. С. 77.

2. Нехаєнко МІ. Особливості змін слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. І міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених. (24 квіт. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 78-79.

3. Нехаєнко МІ. Сучасні уявлення про хронічні захворювання гастродуоденальної зони у дітей підліткового віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;25:638-644.

4. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Масляник ЮМ. Екозалежна патологія: хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків (причини виникнення, особливості клінічного перебігу, діагностика, дієта, медикаментозне лікування, профілактика) Наук.-практ. зб. Чорнобиль: екологія і здоров'я. 2016;4:58-72.

5. Нехаєнко МІ. Современные аспекты течения хронического гастродуоденита в подростковом возрасте. VIII Конгресс педиатров СНГ. Международная научно-практическая конференция (22-23 сентя. 2016 года; г. Бишкек), Тези конференції. М. 2016. – С. 53.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукове дослідження виконане на базі клінічної дитячої лікарні №9 Подільського району м. Києва (головний лікар – заслужений лікар України, кандидат медичних наук О.В. П'янкова) у три етапи.

На першому етапі для виявлення клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей різних вікових груп проведений ретроспективний аналіз даних 1791 карт стаціонарних хворих, які знаходилися на лікуванні в гастроентерологічному відділенні ДКЛ №9 м. Києва (в 2003 році – 909 пацієнтів і 2013 році 882 пацієнта). У віковому та гендерному аспектах проаналізована частота виявлення ХГД, їх тривалість, особливості анамнезу захворювання і життя пацієнтів, клінічного перебігу, показників лабораторних та інструментальних досліджень, наявність і структура супутньої патології.

В 2003 році із 909 дітей і підлітків підтверджений діагноз ХГД мали 868 (95,5 %) пацієнтів, які увійшли в групу I (група порівняння). В 2013 році у цьому ж відділенні було проліковано 882 пацієнти, з них діагноз ХГД верифікований у 808 (91,6 %) хворих, які склали групу II (основна група). Для визначення вікових особливостей перебігу ХГД, в обох групах залежно від віку хворих здійснений розподіл на підгрупи: підгрупа А (вік пацієнтів до 10 років), підгрупа Б (11-14 років) і підгрупа В (старші 15 років). В групі I в підгрупі А було 274 (31,6 %) пацієнтів, в підгрупі Б – 524 (68,4 %), в підгрупі В – 70 (8,0 %). В основній (II групі) – в підгрупі А (227 (28,1 %), в підгрупі Б (338 (41,8 %), в підгрупі В (243 (30,1 %) відповідно.

На другому етапі дослідження для виявлення анамнестичних, клініко-лабораторних та інструментальних особливостей перебігу ХГД у підлітків, з'ясування факторів ризику (ФР) формування інфекційно-асоційованих форм захворювання, створення прогностичних моделей формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони, вивченням молекулярних механізмів патогенезу та репаративних можливостей СОШ і ДПК, обстежено 164 підлітків у віці 15–17 років, хворих на ХГД.

Пацієнти з ХГД (n = 164) розподілені на 4 репрезентативні групи:

I група (n = 22) – підлітки з Н.р. без ознак ХК ТТ

II група (n = 32) – пацієнтів інфіковані Н.р. та з ХК ТТ

III група (n = 78) – хворі без Н.р. на фоні ХК

IV група (n = 32) – без Н.р. і без ознак ХК

Діагноз ХГД та супутньої патології верифіковані відповідно до МКХ-10.

Всім обстеженим проведено анкетування згідно розробленого нами опитувальника (додаток №1), опитування обстежуваного і його батьків, або опікунів. Вивчені та проаналізовані анамнестичні дані амбулаторних карт розвитку дитини, карт стаціонарного хворого та здійснений об'єктивний огляд пацієнтів з оцінкою динаміки больового абдомінального, диспепсичного та астено-вегетативного синдромів.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом [80] всім обстеженим проведений загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма та аналіз калу на яйця глистів і найпростіших, зішкріб на ентеробіоз. Здійснений біохімічний аналіз крові (загальний білок, АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТ, тимолова проба, холестерин, сечовина, протеїн загальний та його фракції), глюкоза крові за загально прийнятими стандартними методиками.

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, шлунку, кишечника, мезентеріальних лімфатичних вузлів, нирок, серця здійснене за допомогою апаратів “Philips” (Germani); “Aloka-280” і “Toshiba (Japan). Функціональний стан жовчного міхура вивчали проводячи УЗД до та після жовчогінного сніданку.

Функціональний стан кислотоутворюючої функції (КУФ) шлунку визначали при проведенні інтрагастральної рН-метрії шлункового вмісту апаратом ІКШ-2 із використанням мікрозондів. Проводилась калібровка зонду за стандартними розчинами, що мають фіксовані значення рН 1,68 та 6,86. Нормальною вважалась КУФ шлунку при базальному рН – 1,9-2,9 од., підвищена – рН-1,8-0,9 од., знижена – рН-3,0-6,0. Оцінка кислотопродукції

проводиться за даними базальної рН–грами та порівнянням з нормальними значеннями функціональних інтервалів (ФІ), за Чорнобровим В.М. [117]:

рН 7,0-7,5 – (ФІ рН0 – анацидність);

рН 3,6-6,9 – (ФІ рН1 – виразна гіпоацидність);

рН 2,3-3,5 – (ФІ рН2 – помірна гіпоацидність);

рН 1,6-2,2 – (ФІ рН3 – нормаацидність);

рН 1,3 -1,5 – (ФІ рН4 – гіперацидність помірна);

рН 0,9-1,2 – (ФІ рН5 – виразна гіперацидність).

Частині хворих проводилась оцінка КУФ шлунку при ФЕГДС. Мікрозонд вводився через інструментальний канал ендоскопу під контролем зору з реєстрацією рН в антрумі, тілі шлунку, стравоході. Проведення ФЕГДС із прицільною біопсією для подальшої морфологічної оцінки, діагностикою Н.р. методом швидкого уреазного тесту і ендоскопічною топографічною рН-метрією мікрозондом за методикою Чорнобрового В.М. (1999) [117]. дозволяє відразу верифікувати діагноз ХГД із виключенням ВХ, ГЕРХ, ФД, зменшити кількість ендоскопічних втручань та пов'язаних із процедурою психоемоційних навантажень на підлітка.

Олужнюючу функцію оцінювали за шкалою по різниці значень рН в антральному відділі та тілі шлунку. Компенсованою вважалась функція при різниці більше 4,0; субкомпенсованою – від 2,0 до 3,9; декомпенсованою – від 0,9 до 1,9.

Загально визнаним “золотим стандартом” у всьому світі є морфологічне підтвердження діагнозу ХГД, оскільки ендоскопічна і клінічна картина як функціональних, так і органічних уражень гастродуоденальної зони практично ідентичні. ФЕГДС проводилась вранці натще в горизонтальному положенні на лівому боці дитячим гнучким волоконним ендоскопом “Olympus” (Japan) з прицільною біопсією СО тіла та антрального відділу шлунку для подальшого морфологічного дослідження біоптатів з метою візуалізації й оцінки СО стравоходу, шлунку, початкових відділів ДПК (рельєф, наявність запалення, його типу, стадії, ступеню активності, метаплазії, стану мікроциркуляції,

характеру слизу, розповсюдженість та інтенсивність гіперемії, локалізація, розмір і розповсюдженість ерозій, нодулярних, геморагічних, субатрофічних, атрофічних, змішаних змін та інше).

Застосовувалась класифікація Мазуріна АВ. (1984), затверджена для користування в педіатрії протоколом МОЗ України № 59 від 29.01.20.13 року [80]. Згідно з класифікацією, ендоскопічно розрізняють катаральну (еритематозну), атрофічну, нодулярну (гіпертрофічну, гіперпластичну), ерозивну, геморагічну та змішану гастропатію і / або дуоденопатію.

Біоптати, взяті через інструментальний канал ендоскопа біопсійними щипцями, фіксувались в 10 % розчині нейтрального формаліну. Гістологічна проводка, інфільтрація парафіном, приготування мікротомних зрізів парафінового блоку, приготування препаратів для мікроскопічного вивчення проводилась за загально прийнятими методиками.

Гістологічна характеристика біоптатів проводилась з метою оцінки стану СОШ і верифікації морфологічного діагнозу ХГД. При гістологічному дослідженні СОШ у хворих з ХГД оцінювали: клітинну інфільтрацію і набряк власної пластинки (ВП), повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла, що є ознаками запалення. На сьогодні вважається, що в нормі СОШ містить не більше 2-5 лімфоцитів та 2-3 макрофаги в одному валику. Наявність навіть 1-2 плазмоцитів в полі зору вже свідчить про хронічне запалення. Визначення ступеню виразності запального процесу в шлунку проводилось за гістологічними ознаками напівкількістним методом [15], при якому оцінювалась кількість мононуклеарів, що інфільтрують СОШ. Активність запалення оцінювалась за ступенем виразності запальної інфільтрації в епітелії і ВП СО з підрахунком кількості запальних клітин – лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів, поліморфноядерних гранулоцитів (ПЯЛ), еозинофілів. Ступінь активності запалення в СОШ оцінювався як легкий (I), помірний (II) і виразний (III). I ступеню відповідала помірна інфільтрація ВП СО, II ступеню – більш виразна її запальна інфільтрація із залученням покривно-ямкового епітелію і наявністю лейкопедезу, III ступеню – інфільтрація епітелію інтенсивно

виражена із збільшенням кількості МЕЛ, із формуванням "крипт-абсцесів" і появою клітин з мітозами. Високий ступінь активності характеризують і розповсюджені дегенеративні зміни поверхнево-ямкового епітелію (зернистість, вакуолізація цитоплазми, пікноз ядер, зникнення хроматину із ядер клітин).

За рекомендаціями Консенсусу Маастрихт-V / Флоренція (2015) першочерговим методом обстеження є визначення наявності Н.р.-інфекції, діагностика якої здійснювалась методами, що безпосередньо виявляють бактерію чи продукти її життєдіяльності. Успішність виявлення Н.р. залежить від оптимального поєднання різних методів діагностики.

Морфологічний метод (гістологічний), що визнаний "золотим стандартом" діагностики Н.р., дозволяє не лише безпосередньо виявити мікроорганізм шляхом фарбування гістологічних препаратів, а і дати оцінку ступеню обсіменіння. Для діагностики Н.р. використовували GMHP-100T набір для фарбування мікроорганізму за Гімзою (чотирьох-компонентний набір для фарбування Н.р. в гастробіоптатах за Леннартом).

Оцінка ступеню обсіменіння Н.р. біоптату проводилась за підрахунком мікробних тіл в полі зору і оцінювалась як:

- слабкий ступінь – до 20 мікробних тіл в полі зору ($\times 630$),
- середній ступінь – 20-50 мікробних тіл
- високий ступінь – більше 50 (Аруїн Л.І., 1993)

94 підліткам за допомогою уреазного методу (визначення уреазної активності у біоптаті СОШ) під час ФЕГДС проводилась первинна діагностика Н.р.. Біопсійний матеріал із СОШ, поміщали в середовище, яке містить сечовину і феноловий червоний. Якщо час зміни кольору виявлявся меншим, ніж 3 хвилини – тест вважали позитивним (Н.р.+), від 3 до 5 хвилин – сумнівний, в інших випадках – тест розцінювався як негативний. Чутливість і специфічність даного методу складає 96 %. Метод дозволяє здійснити діагностику хелікобактеріозу швидко. Недоліком є опосередкованість, адже виявляється активність Н.р., а не сама бактерія, оскільки уреазну активність

можуть мати й інші бактерії, що може призвести до хибно позитивного результату.

У 10 підлітків для первинної діагностики Н.р. використовували скринінговий і неінвазивний дихальний тест. Дихальний тест здійснювали після навантаження сечовиною (“Хелик-тест”, Корнієнко Є.А., 1996) за загально прийнятою методикою. Чутливість і специфічність методу досягає 99 %, що зручно для використання і для скринінгового обстеження і для динамічного спостереження [72, 69, 103, 104, 128].

Використовувався також метод імуноферментного аналізу, заснований на визначенні кількості специфічних антихелікобактерних антитіл класів М, А та G до антигену Cag A в сироватці, плазмі чи капілярній крові хворих. Даний метод має три методики: ІФА, імунний блотинг, експрес-тест. Найбільш розповсюджений метод непрямого ІФА ELISA (ферментний імуносорбентний метод). Чутливість методу – 70-80 %, специфічність – 93-96 %. Аналіз дозволяє діагностувати інфікування штамми Н.р., що експресують антиген Cag A (citotoxin associated gene A) – найбільш цитотоксичний антиген збудника. Аналіз вважався позитивним при значенні більше 1,1, сумнівним при значенні від 0,9 до 1,1, негативним при значенні менше 0,9. За сучасними рекомендаціями ІФА використовувався для дослідження титру антитіл в динаміці. Завдяки простоті цей метод є незамінним в амбулаторіях.

Визначення антигену Н.р. в калі з використанням моноклональних антитіл (рівень доказовості I-а, клас рекомендацій A). Тест Cito Test Hp Ag, що отримав розповсюдження у нашій країні, є зручною імунохроматографічною системою для якісного виявлення антигену Н.pylori у випорожненнях. Експрес-тест має чутливість 94 % і специфічність 99 %, що відповідає стандартам діагностики Н.р. [26, 69].

Діагностика ерадикації Н.р., здійснювалась не раніш, як через 4–6 тижнів після закінчення курсу антихелікобактерної терапії, чи курсу будь-яких антибіотиків або антисекреторних засобів.

Діагностика кандидозних уражень СО проводилась на підставі даних

анамнезу про перенесені на першому році життя явища “молочниці”, які погано піддавались лікуванню. В більш старшому віці – при появі локальних змін або розповсюджених форм (глосит, хейліт, “заїди”, стоматит, гінгівіт) після перенесених захворювань, травматизації СО порожнини рота (ПР), вживання лікарських засобів (антибіотиків, глюкокортикоїдів тощо), їх частоті, тривалості змін, ефективності лікування. Скарги на сухість, пощипування язика, дискомфорт, болючість, неприємний запах з рота і їх зв'язок з причино-наслідковими факторами (вживанням їжі, питтям, курінням, травматизацією, ортодонтичними засобами) [21, 22, 40, 125]. Після ретельно зібраного анамнезу проводили огляд за загальноприйнятою методикою, рекомендованою ВООЗ, губ, комісур, щік, м'якого і твердого піднебіння, поверхні язика та дна РП з подальшим оглядом РП при стиснутих зубах.

Діагностика інвазивних форм кандидозу ВВТТ проводилась шляхом виявлення псевдоміцелію при мікроскопії зішкрябу зі СО, патологічних елементів, що забирався цитологічними щіточками зі СОПР та біопсійного матеріалу під час ФЕГДС. Використовувались морфологічні мікологічні методи (цитологічний – із пофарбуванням мазків по Романовському-Гімза і гістологічний – з оцінкою ШИК–реакції). Для діагностики кандидозу PAS5-100Т набір P.A.S. (ШИК) (пяти-компонентний набір – періодна кислота – реагент Шифа для фарбування альдегідів, мукополісахаридів та мукопротеїнів) за Хочкісом-МакМанусом.

Таким чином, урахування диморфності грибів роду Кандида дозволяє диференціювати кандидоз та кандидозоносійство. Уражуюча дія кандид може проявитись, як у вигляді безпосередньої інвазії, так і їх токсико-алергічної дії за наявності гіперчутливості організму до грибів, тому у 112 дітей визначали IgE до грибів роду *Candida* в крові.

Імунна система (ІС) СО ТТ постійно контактує із безліччю різноманітних алергенів. Починаючи від продуктів харчування та облігатної мікрофлори до патогенних мікроорганізмів [12, 18, 84]. В останні роки велика увага приділяється вивченню мікробіому шлунку та ДПК і його впливу на клінічну,

ендоскопічну, морфологічну картину патологічного процесу [50]. Відомі наукові роботи щодо впливу вірусів на розвиток запального процесу у ВВ ТТ при різних варіантах інфекції та реакції ІС [50, 56, 57].

Одними із основних клітин ІС є мононуклеарні фагоцити [190]. В периферичній крові вони представлені моноцитами, в тканинах – макрофагами [97, 98]. Вони мають високу фагоцитарну активність і бактерицидність, беруть участь в індукції гуморального і клітинного імунітету, здатні знищувати патогенні й апоптозні клітини. Відомі роботи, де за допомогою маркера CD68 виявлені закономірності розташування внутрішньо епітеліальних макрофагів в в'ійчастому циліндричному епітелії. Ділянки, представлені келихоподібними клітинами, мають значно меншу кількість макрофагальних клітин. Особливості експресії макрофагів в запальному інфільтраті вивчались із метою оцінки їх активності і фагоцитозу при гострому панкреатиті у дорослих і розцінювались, як прогностичний фактор несприятливого перебігу захворювання [17]. Сучасна імуногістохімічна методика дозволяє більш детально вивчити макрофагальні механізми в СО ВВТТ.

Специфічним імуногістохімічним маркером проліферації тканини є антиген Ki-67. Даний маркер відсутній тільки в G₀-періоді клітинного циклу. Експресія Ki-67 дозволяє виділити клітини в активні фази G₁, S, G₂, і M клітинного циклу.

Імуногістохімічне дослідження експресії Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR4), які відіграють провідну роль в ідентифікації патогенів на СО ВВТТ і запуску каскаду імунних реакцій. TLR-аксесуарною молекулою на поверхні мембрани бактерій є ліпополісахариди (lipopolysaccharide, LPS) Г-негативних бактерій, а зимозан є TLR-аксесуарною молекулою грибів. Виявлення підвищеного рівня експресії TLR4 у дітей, інфікованих Н.р. і його роль у розвитку запалення СОШ висвітлили у своїх роботах Абатуров О.Є., Герасименко О.М. [2, 7].

Для проведення імуногістохімічного дослідження специфічних маркерів запального процесу на прикладі CD-68 – маркеру макрофагів, маркеру

- 21-50 % - середній ступінь запального процесу,
- більше 50 % - високий ступінь запального процесу.

Для візуалізації продуктів реакції застосовували UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer фірми Thermo SCIENTIFIC із використанням у якості первинних антитіл моноклональні антитіла до антигену Ki-67 (клон MIB-1, Dako), ER- α (клон 1D5, Dako), PR (PGR 636, Dako), BIRC5 (1:250, клон EP2880Y, Dako.). Аналіз експресії маркера проліферації Ki-67 проводили по кількості забарвлених ядер клітин. Мікроскопічно визначалося коричневе забарвлення. Оцінка експресії Ki-67 проводилася напівкількісним методом у відсотках за загальноприйнятою методикою підрахунку забарвлених клітин у 3-5 полях зору і оцінювалась:

- 0-5 % - низька проліферативна активність,
- до 20 % - помірна проліферативна активність,
- більше 20 % - висока проліферативна активність.

Проведенно імуногістохімічне дослідження експресії Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR4). Для постановки імунологічної реакції зрізи проходять теплову обробку та блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком DAKO і ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком DAKO. На оброблене скельце наносились антитіла. За допомогою детекції DAKO EnVizion визначались первинні антитіла. Чітка позитивна реакція визначалась за наявністю клітин і інтенсивністю забарвлення. Клітини із позитивною реакцією вивчалися у 4-6 випадкових полях зору. Облік проводився за підрахунком клітин із позитивним результатом у 10 полях зору із збільшенням в 400 разів. Оцінка проводилася за ступенем інтенсивності забарвлення і підрахунком забарвлених клітин. За системою підрахунку Mc. Carthy і співав. – Histochemical score (H.S.). Даний метод включає інтенсивність імуноцитохімічного забарвлення, що оцінюється по 3 балам і долю пофарбованих клітин. Гісторахунок це сума добутків де враховано долю клітин із різною інтенсивністю пофарбування. Формула підрахунку Histochemical score = $\sum P(i) \times i$ (гісторахунок), де i – інтенсивність

пофарбування (0 – 3 бали), P(i) – процент клітин, пофарбованих із різною інтенсивністю. Підрахунок в групах обстежених підлітків по 100 клітин (x 400). Результати імуногістохімічної реакції оцінювали спочатку оцінювали напівкількісним методом у балах від 0 до 3 за загальноприйнятою методикою підрахунку забарвлених клітин (інтенсивність пофарбування в балах):

- 0 балів – відсутність фарбування;
- 1 бал (+) – слабе забарвлення світло-коричневого кольору;
- 2 бали (++) – помірне забарвлення коричневого кольору;
- 3 бали (+++) – інтенсивне забарвлення темно-коричневого кольору.

Також вивчався характер і поширеність імунних реакцій в СО за імуногістохімічними методиками експресії TLR2 і TLR4:

- 0 балів – відсутність забарвлених клітин;
- 1 бал – до 10 % ;
- 2 бали – до 20 %;
- 3 бали – до 30 %;
- 4 бали – до 40 %;
- 5 балів – до 50 %;
- 6 балів – більше 50 %

Імуногістохімічні препарати вивчали за допомогою мікроскопа Olympus Vx51, цифрової камери Olympus C5050 Z та програмного забезпечення Olympus DP-Soft.

Морфологічні, морфометричні, імуногістохімічні дослідження проводились в лабораторії кафедри патологічної анатомії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця під керівництвом д. мед. н., професора Гички С.Г., завідувача кафедри патологічної анатомії № 2 у співпраці із Туффаха Муін Інституту патології Карл-Тім – Клінікум Котбус гГмбХ (академічна школа Шаріте, м. Котбус, Німеччина).

Додаткові методи обстеження і консультації фахівців проводились за необхідності підтвердження супутніх захворювань. Проводили електрокардіографію (електрокардіограф «Siemens», Germany, ЕКТ-03-Україна)

із комп'ютерною обробкою даних. Частині дітей стану судин головного мозку проводилась методом реоенцефалографії. Кровонаповнення, тонус артерій розподілу та опору, периферичний судинний опір, венозний відтік, ознаки внутрішньочерепної гіпертензії.

Після клініко-параклінічного обстеження та верифікації діагнозу ХГД обстеженим пацієнтам призначали комплексне лікування відповідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом [80], при виборі якого брали враховували період захворювання, ступінь ураження СОШ і СО ДПК, наявність інфікування Н.р. і кандидами, супутньої патології органів травлення й інших систем.

Базове лікування у всіх підлітків з ХГД проводили на фоні раціонального харчового раціону, режиму фізичного і нервово-психічного спокою на основі індивідуального комплексного підбору лікарських засобів з урахуванням інфікування Н.р. і кандидами та було направлене на ерадикацію інфекційних агентів (Н.р., грибів роду *Candida*); зменшення надмірної дії агресивних факторів за рахунок нормалізації секреторно-моторної активності шлунку і ДПК; підвищення захисних властивостей СОШ і СО ДПК шляхом посилення слизоутворення, стимуляції продукції бікарбонатів та покращення трофіки СОШ, нормалізації її репарації; корекції психо-емоційних розладів.

Алгоритм терапії дітей та підлітків з ХГД.

I. Загальні рекомендації. Госпіталізація за наявності виразного болю в животі, ускладненого перебігу захворювання та пацієнтам з соціально-несприятливого середовища; оберігаюча / звичайна фізична активність для зниження інтрагастрального і інтрадуоденального тиску під час загострення; психотерапія для формування у хворого адекватної реакції на захворювання, гармонізацію його відношення до соціального середовища в сім'ї та школі.

II. Заходи, направлені на зменшення надмірної активності агресивних факторів. Раціональне харчування з частішими прийомами їжі через 3-4 години невеликими порціями (для зменшення вірогідності підвищення інтрагастрального та інтрадуоденального тиску) з останнім прийомом їжі не

пізніше 20-21 години (для зменшення стимулювання нічної секреції та провокування закиду вмісту ДПК в шлунок) та виключенням з раціону дуже гарячої і холодної їжі; продуктів з жовчогінним ефектом (рослинні жири, смажені продукти, жирна сметана, вершки, ячні жовтки, ікра, наваристі бульйони, торти, тістечка); жирного коров'ячого молока, газованих напоїв.

Медикаментозна терапія відповідно до протоколу лікування ХГД, що асоційований із Н.р. [80] – потрійна або квадротерапія.

При ХГД, асоційованому із Н.р. з вираженою активністю процесу медикаментозна терапія включає ерадикаційну терапію за схемою на 7 днів:

1. Препарат колоїдного вісмуту (8 мг/кг на добу x 2 рази на день),
2. Амоксицилін 500мг x 2 рази на день,
3. Нітрофуранові засоби (ніфуратель 15мг/кг x 2 рази на день)

Антацидна і антисекретона терапія. При Н.р-неасоційованих ХГД з гіперацидністю використовували інгібітори протонної помпи (омепразол 20мг x 2 рази на день протягом 7 днів, потім 7 днів зранку до їжі 20 мг і наступні 7 днів – 10мг із поступовим переходом на антациди).

Регуляція порушень моторно-евакуаторної функції ВВТТ здійснювалась використанням селективних прокінетиків II покоління домперідон 0,25мг/кг/на добу в 3 прийоми перед їжею на 10 днів. При явищах езофагіту препарати альгінової кислоти до 1 місяця.

Згідно IV Маастріхського консенсусу та даних всесвітньої гастроентерологічної організації [207] в якості ад'ювантів із метою підвищення ефективності терапії та для профілактики антибіотик-асоційованої діареї рекомендовані пробіотичні мікроорганізми (*Sacharomyces boulardii* / *Bacillus clausii*). Застосування лікувальних дріжджів (*Sacharomyces boulardii*), завдяки високій концентрації маннози на їх клітинній мембрані патогенні та потенційно патогенні бактерії і кандіди адгезуються через лектинові рецептори (адгезини), що забезпечує потужний антимікробний (до Н.р., *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiela* spp.) та антифунгальний (у відношенні до грибів роду *Candida*) антагонізм. Цей механізм попереджує адгезію

мікроорганізмів до СО шлунку і кишечника і забезпечує профілактику розвитку хелікобактеріозу та кандидозу [18]. Окрім протиінфекційної дії *Sacharomyces boulardii* чинять імуномодулюючу й протизапальну дію, стійкі до всіх антибіотиків, продукують речовини, що здатні посилювати регенерацію СО травного тракту, що обґрунтовує їх використання в комплексній терапії ХГД, особливо при наявності Н.р. і хронічного кандидозу.

Другим рекомендованим пробіотичним мікроорганізмом, є комплекс пробіотичних спороутворюючих антибіотикорезистентних штамів *Bacillus* (O/C, N/R, T і SIN), які класифіковані як *Bacillus clausii*. Їх таксономічна ідентифікація ратифікована Інститутом Пастера (Париж) із повною розшифрованою геному. *B. clausii* є алкалофільною, Г-позитивною непатогенною спороутворюючою бактерією із високою резистентністю до фізичних і хімічних факторів зовнішнього впливу. Структура гена антибіотикорезистентності *Bacillus clausii* дозволяє зберегти всі свої пробіотичні властивості в умовах прийому антибіотика. Антимікробний ефект полягає у зниженні рН кишкового вмісту, стимуляції синтезу власних антибіотиків (лантабіотика типу А – клауцину) і дефензинів, секреції антимікробних пептидів, блокуванні адгезії до епітеліоцитів та інвазії патогенних бактерій, утворенні оксиду азоту і декон'югації жовчних кислот. Окрім цього, *Bacillus clausii* посилюють бар'єрну функцію епітелію шляхом фосфорилування білку щільних клітинних контактів, збільшують продукцію слизу, збільшують глікозилювання компонентів мембран епітеліальних клітин і продукцію секреторного IgA. *Bacillus clausii* впливають на імунну реактивність організму, за рахунок стимуляції продукції антитіл і активності НК-клітин, індукції TNF-альфа в моноцитах, моделюванні активності детритних клітин і регуляторів експресії генів NF- κ B і AP-1, зміни продукції цитокінів і активації Th₁ імунної відповіді. До того ж використання *Bacillus clausii* не несе ризику переносу антибіотикорезистентності, не колонізує СО кишечника і виводяться із ТТ, що є запорукою безпеки застосування, яка визнана EFSA (European Food Safety Authority).

Підлітки із ХГД за наявності інфікування були розподілені на лікувальні групи. Хворі I групи (з Н.р.-асоційованим ХГД без ознак хронічного кандидозу ТТ) (n = 22) були розподілені на 2 лікувальні групи: Іл-1 (n = 11), підлітки, які отримували базисну антихелікобактерну терапію та Іл-2 (n = 11), пацієнти, які на фоні базисної антихелікобактерної терапії для посилення її ефективності та попередження антибіотик-асоційованої діареї отримували *Bacillus clausii* по 1 флакону 2 рази на день через рівні проміжки часу 14 днів (під час ерадикаційної терапії і після її закінчення).

Хворі II групи (з Н.р.-асоційованим ХГД і ХК ТТ) (n = 32) були розподілені на 2 лікувальні групи: ІІл-1 (n = 16), підлітки, які отримували базисну антихелікобактерну терапію; ІІл-2 (n = 16) – пацієнти, які на фоні базисної антихелікобактерної терапії для посилення її ефективності, попередження антибіотик-асоційованої діареї та в якості протигрибкового лікування додатково отримували пробіотик, який крім антибактеріального має і антифунгальний ефект (у відношенні до грибів роду *Candida*) – *Sacharomyces boulardii* по 1 капсулі 2 рази на день через рівні проміжки часу 14 днів (під час ерадикаційної терапії і після її закінчення).

Хворі III групи (з ХГД без асоціації із Н.р. на фоні ХК ТТ) (n = 78) були розподілені на 2 лікувальні групи: ІІІл-1 (n = 40), підлітки, які отримували базисну терапію; ІІІл-2 (n = 38) пацієнти, які на фоні базисної терапії отримували пробіотик із антифунгальною активністю (у відношенні до грибів роду *Candida*) *Sacharomyces boulardii* по 1 капсулі 2 рази на день 14 днів.

Пацієнти IV групи отримували загально прийняте базисне лікування.

Розподіл підлітків із ХГД на лікувальні групи залежно від виду інфікування зображено в таблиці 2.1.

Розподіл підлітків з ХГД на лікувальні групи (n = 164)

Групи пацієнтів	Лікування	
	Базисне лікування	Базисна та ад'ювантна терапія (<i>Bacillus clausii</i> / <i>Saccaromyces boulardii</i>)
I група (n = 22)	I-л1 група (n = 11)	I-л2 група (n = 11)
II група (n = 32)	II-л1 група (n = 16)	II-л2 група (n = 16)
III група (n = 78)	III-л1 група (n = 40)	III-л2 група (n = 38)
VI група (n = 32)	VI-л група (n = 32)	-

Терапевтичний курс в лікувальних групах зображений в таблиці 2.2.

Ерадикаційна протихелікобактерна терапія включала (омепразол, колоїдний субцитрат вісмуту, амоксицилін / кларитроміцин, метронідазол / ніфуратель) і ад'ювантний середник (*Bacillus clausii* / *Sacharomyces boulardii*).

Таблиця 2.2.

Терапевтичний курс у лікувальних групах підлітків з ХГД з різним типом інфікування (n = 132)

Групи	Кількість дітей	Лікування
Іл-1	11	Ерадикаційна терапія (омепразол (за наявності гіперацидності шлунку), колоїдний субцитрат вісмуту, амоксицилін / кларитроміцин, метронідазол / ніфуратель)
Іл-2	11	Ерадикаційна терапія (омепразол (за наявності гіперацидності шлунку), колоїдний субцитрат вісмуту, амоксицилін / кларитроміцин, метронідазол / ніфуратель) і ад'ювантна терапія (<i>Bacillus clausii</i>)
ІІл-1	16	Ерадикаційна терапія (омепразол (за наявності гіперацидності шлунку), колоїдний субцитрат вісмуту, амоксицилін / кларитроміцин, метронідазол / ніфуратель)
ІІл-2	16	Ерадикаційна терапія (омепразол (за наявності гіперацидності шлунку), колоїдний субцитрат вісмуту, амоксицилін / кларитроміцин, метронідазол / ніфуратель) і ад'ювантна терапію (<i>Sacharomyces boulardii</i>)
ІІІл-1	40	Базисна терапія
ІІІл-2	38	Базисна терапія та антифунгальний антагоніст (<i>Saccaromyces boulardii</i>)

Результати проведеного лікування оцінювались за критеріями якості лікування згідно клінічного протоколу [80]. Наявність клінічних симптомів основних синдромів ХГД, ХК ВВТТ, ендоскопічна, гістологічна характеристика активності запального процесу, ефективність ерадикаційної терапії Н.р., елімінації *C.albicans* через 3 місяці після закінчення лікування оцінювалась, як повна чи неповна ремісія.

Для вивчення порівняльної оцінки ефективності лікування нами був використаний метод бальної оцінки динаміки клінічних проявів захворювання за методом Макєєва С.М. (1985) (додаток №3), що визначає у скільки разів удосконалена терапія ефективніша за базисну.

Статистична обробка триманих результатів проведена загальноприйнятими методами. Первинна база згідно розробленої програми дослідження була сформована в Microsoft Excel. Статистичний аналіз проводився з використанням ліцензійної версії спеціалізованої програми Stata 12. Описова статистика досліджуваних параметрів базувалась на застосуванні методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик для якісних параметрів (у %), середніх величин для кількісних ознак (середньої арифметичної – \bar{X}), оцінки варіабельності (середнє квадратичне відхилення), середньої похибки середніх величин (m) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

Оцінка суттєвості різниці між порівнюваними групами за частотними характеристиками проводилась за критерієм Хі-квадрат (χ^2). Для порівняльного аналізу середніх величин застосовували Т-критерій чи критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні з попередньою оцінкою характеру розподілу первинних даних (оцінка нормальності розподілу) за критерієм Колмогорова-Смірнова. Узагальнена оцінка статистичної значимості різниці між досліджуваними групами визначалась за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA). Для оцінки різниці величин, які виражені у відсотках, застосовували критерій кутового перетворення Фішера. Для порівняння середніх величин використовували t-критерій Стьюдента

В роботі використано теорію факторів ризику та вірогіднісний аналіз Вальда для визначення прогностично значимих параметрів та їх кількісної оцінки для прогнозування розвитку патології. Проведено розрахунок показників відносного ризику (оцінка відношення шансів – OR odds ratio) з 95 % довірчим інтервалом, прогностичних коефіцієнтів (ПК) та коефіцієнтів інформативності (КІ) для досліджуваних ознак. Апробація прогностичної моделі і оцінка її прогностичної ефективності базувалась на визначенні її чутливості та специфічності.

Статистична значимість показників та оцінка суттєвості різниці між групами при порівняльному аналізі оцінювались при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ХГД У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА 10 РОКІВ

Здійснений ретроспективний аналіз даних історій стаціонарних хворих, які знаходилися на лікуванні в гастроентерологічному відділенні ДКЛ №9 м. Києва в 2003 і 2013 роках. У віковому та гендерному аспектах проаналізована частота виявлення ХГД, їх тривалість, фактори ризику, особливості анамнезу захворювання та життя пацієнтів, клінічного перебігу, показників лабораторних та інструментальних досліджень, наявність і структура супутньої патології.

В 2003 році на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ДКЛ №9 м. Києва знаходилось 909 дітей і підлітків. З них підтверджений діагноз ХГД мали 868 (95,5 %) пацієнтів, які увійшли в групу I (група порівняння). В 2013 році у цьому ж відділенні було проліковано 882 пацієнтів, з них діагноз ХГД верифікований у 808 (91,6 %) хворих, які склали групу II (основна група). Отже, протягом десяти років в структурі гастроентерологічних захворювань у дітей переважає ХГД і по частоті виявлення достовірно не відрізняється ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність тенденції захворюваності до зниження.

Для визначення вікових особливостей перебігу ХГД, в обох групах залежно від віку хворих здійснений розподіл на підгрупи, про що сказано у попередньому розділі (матеріали і методи дослідження).

Віковий розподіл за 10 років в групах і підгрупах показано у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Віковий розподіл пацієнтів з ХГД, в 2003 і 2013 роках

Вік, роки	Група I (n = 868)		Група II (n = 808)	
	абс. чис.	%	абс. чис.	%
Підгрупа А (до 10 років)	274	31,6	227	28,1
Підгрупа Б (11-14 років)	524	60,4*	338	41,8
Підгрупа В (15-18 років)	70	8,0*	243	30,1
Всього	868	100,0	808	100,0

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах

Як видно з таблиці 3.1., в 2003 році найчастіше (60,4 %) ХГД виявляли у віці 11-14 років проти 41,8 % в 2013 році ($p < 0,05$), в той час, як через десять років достовірно збільшилась частка дітей підліткового віку з 8,0 % до 30,1 % ($p < 0,05$). Можливо проведення диспансеризації при передачі дітей 15-річного віку під нагляд підліткового лікаря, обумовлювала ранню діагностику ХГД у даній віковій групі в 2003 році. Однак, введення обов'язкового спостереження за дітьми до 18 років педіатром та збереження спадкоємності супроводжувалось більш частому виявленню ХГД у підлітків.

Дані щодо розподілу пацієнтів з ХГД, які лікувалися в гастроентерологічному відділенні в 2003 і 2013 роках залежно від віку та статі надані в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Гендерний та віковий розподіл пацієнтів з ХГД в 2003 і 2013 роках

вік, роки	2003 рік група I (n = 868)				2013 рік група II (n = 808)			
	дівчатка		хлопчики		дівчатка		хлопчики	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 10	133	48,5	141	51,5	109	48,0	118	52,0
11-14	267	51,0	257	49,0	168	49,7	170	50,3
15-18	25	35,7*	45	64,3*	130	53,5*	113	46,5*
Всього	425	48,9	443	51,1	407	50,4	401	49,6

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах

Як видно з даних табл. 3.2., в 2003 році за гендерними ознаками в групі I було 425 (48,9 %) дівчаток та 470 (51,1 %) хлопчиків ($p > 0,05$), а в 2013 році – дівчаток було 407 (50,4 %) і хлопчиків 401 (49,6 %) ($p > 0,05$) відповідно.

Отже, протягом останніх десяти років серед хворих на ХГД за статтю достовірної різниці не виявлено. Однак, аналізуючи дані, що стосуються розподілу дітей з ХГД у вікових підгрупах, то у 2003 році серед пацієнтів до 10 років було 133 (48,5 %) дівчинки і 141 (51,5 %) хлопчик ($p > 0,05$), в 11-14 років – 267 (51,0 %) дівчаток і 257 (49,0 %) хлопчиків ($p > 0,05$), в той час, як серед хворих 15–17 років – дівчаток було достовірно менше – 25 (35,7 %), а хлопчиків 45 (64,3 %) ($p < 0,05$). Серед пацієнтів у віковій групі до 10 років, які лікувались у гастроентерологічному відділенні в 2013 році було 109 (48,0 %) дівчаток і 118

(52,0 %) хлопчиків ($p > 0,05$), у хворих 11-14 років – 168 (49,7 %) і 170 (50,3 %) відповідно ($p > 0,05$), та у підлітків 15-18 років було 130 (53,5 %) дівчаток і 113 (46,5 %) хлопчиків ($p < 0,05$). Таким чином, протягом десяти років зберігається однакова частота виявлення ХГД у дівчаток і хлопчиків віком до 15 років, в той час як у підлітків в 2003 році частіше хворіли хлопчики, а в 2013 році формується тенденція до збільшення кількості дівчаток. Вказане, можливо, могло бути пов'язане з відміною диспансеризації юнаків, яка проводилась десять років тому з 14 років для призовної комісії воєнних комісаріатів, що давало більші можливості для раннього виявлення захворювання.

Тривалість перебігу ХГД у пацієнтів в 2003 і 2013 роках в залежності від віку і статі надано в табл. 3.3. При проведенні порівняння за тривалістю захворювання залежно від віку та статі, в 2003 році із усіх пацієнтів з ХГД тривалість захворювання до 1 року відмічалась у 248 (28,6 %) дітей, у 2013 році у 289 (35,9 %) пацієнтів ($p < 0,05$), до 3 років – у 326 (37,5 %) проти 318 (39,3 %) дітей ($p > 0,05$) і 5 та більше – у 294 (33,9 %) та 201 (24,9 %) хворих відповідно ($p < 0,05$). Збільшення частки пацієнтів з тривалістю захворювання до 1 року та зменшення долі хворих з його тривалістю 5 років і більше може свідчити про покращення діагностики, раннє звернення, охоплення первиною диспансеризацією у 2013 році можливо вплинули на збільшення кількості пацієнтів з тривалістю захворювання до 1 року. Якість профілактичного лікування впливає на частоту рецидивів ХГД та зменшення долі пацієнтів з тривалістю захворювання 5 та більше років. Дана закономірність простежується у всіх вікових групах. Зменшення кількості пацієнтів з тривалістю захворювання більше 5 років серед хворих, які проходять лікування в стаціонарі може бути обумовлено, скоріш за все, збільшенням долі хворих, які отримують амбулаторне лікування.

За гендерними ознаками, як видно з даних таблиці 3.3., протягом останніх десяти років серед хворих на ХГД за статтю достовірної різниці не виявлено.

Однак, аналізуючи дані, що стосуються розподілу дітей з ХГД у вікових підгрупах, то у 2003 році серед пацієнтів 15-18 років, що мали стаж

Таблиця 3.3

**Тривалість захворювання у пацієнтів з ХГД, які лікувалися в гастроентерологічному відділенні
в 2003 і 2013 роках залежно від віку і статі**

Тривалість, роки вік, роки	підгрупа А (до 10 років)				підгрупа Б (11-14 років)				підгрупа В (15-18 років)				
	дівч. абс.(%)	хлопч. абс.(%)	Всього		дівч. абс.(%)	хлопч. абс.(%)	Всього		дівч. абс.(%)	хлопч. абс.(%)	Всього		
			абс.ч.	%			абс.ч.	%			абс.ч.	%	
2003 рік (група I)	до 1	47 (47,0)	53 (53,0)	100	36,5*	78 (57,0)	59 (43,0)	137	26,1*	6 (54,5)	5 (45,5)	11	15,7*
	до 3	53 (48,2)	57 (51,8)	110	40,1	98 (51)	95 (49,0)	193	36,8	4 (17,4)*	19 (82,6)*	23	32,8
	5 і більш.	33 (51,6)	31 (48,4)	64	23,4*	91 (47,0)	103(53)	194	37,0*	15 (41,6)*	21 (58,4)*	36	51,4*
	Разом	133 (48,5)	141 (51,5)	274	100,0	267 (51)	257 (49)	524	100,0	25 (35,7)*	45 (64,3)*	70	100,0
2013 рік (група II)	до 1	52 (49,0)	54 (51,0)	106	46,7*	65 (52,4)	59 (47,6)	124	36,7*	32 (54,2)	27 (45,8)	59	24,3*
	до 3	44 (46,8)	50 (53,2)	94	41,4	73 (51,4)	69 (48,6)	142	42,0	44 (53,7)	38 (46,3)	82	33,7
	5 і більш.	13 (48,2)	14 (51,8)	27	11,9*	30 (41,7)*	42 (58,3)*	72	21,3*	54 (52,9)	48 (47,1)	102	42,0*
	Разом	109 (48)	118 (52)	227	100	168 (49,7)	170 (50,3)	338	100	130 (53,5)	113 (46,5)	243	100

Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах.

захворювання до 3 років дівчаток було достовірно менше – 4 (17,4 %), ніж хлопчиків 19 (82,6 %) ($p < 0,05$). В 2013 році дівчат у відповідній групі стало більше – 44 (53,7 %), ніж хлопчиків – 38 (46,3 %) ($p < 0,05$).

Таким чином, протягом десяти років зберігається однакова частота виявлення ХГД у дівчаток і хлопчиків віком до 15 років, в той час як у підлітків в 2003 році частіше хворіли хлопчики, а в 2013 році формується тенденція до збільшення кількості дівчат.

На сьогодні доведено, що для розвитку ХГД пусковим механізмом є тривалий вплив ендогенних та екзогенних факторів на фоні спадкової схильності. Такими ФР розвитку патологічного процесу в СО шлунку і ДПК є: аліментарні чинники (режим, якість і кількість їжі, збалансованість інгредієнтів, порушення харчового стереотипу, зловживання копченими, смаженими, соленими, рафінованими продуктами, що містять хімічні добавки різного призначення); хімічні подразники (рефлюкс жовчі в шлунок) [32]; алергія (харчова, медикаментозна); хронічні інтоксикаційні процеси (із накопиченням токсичних метаболітів, зниженням функції детоксикації, порушенням процесів їх біотрансформації [19, 55, 75, 84]; тривалий прийом медикаментів (антибіотики, глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби); різноманітні за причиною мікроциркуляторні порушення в СОШ і ДПК; селективний дефіцит sIg A в СО; генетична схильність до інфекції, спадкове зниження резистентності СОШ і ДПК); психотравмуючі фактори [43]; нейро-імунно-ендокрина недостатність [60, 82, 88, 105, 106, 107]; інфекція Н.р та інші мікроорганізми, що мають тропність до СОШ та ДПК [19, 22, 26, 50, 56, 65, 66, 101].

Доля різних факторів ризику у дітей з ХГД в динаміці за 10 років в залежності від віку і статі надані в табл. 3.4. Як видно із таблиці 3.4., роль аліментарних чинників збільшується з віком. В 2003 році в підгрупі А – у 12,4 % дівчат, в підгрупі Б – 22,1 %, підгрупі В – 35,7 % ($p < 0,05$), у хлопців – 8,0 %, 22,5 % і 54,3 % ($p < 0,05$) відповідно. В 2013 році у підгрупах А, Б і В у дівчат – 12,8 %; 32,8 % і 42,4 % ($p < 0,05$) відповідно, у хлопців – 7,9 %, 32,0 % і

Таблиця 3.4

**Розподіл пацієнтів за факторами ризику ХГД, які лікувалися в гастроентерологічному відділенні
в 2003 і 2013 роках за віком і статтю**

Фактори ризику	Вікові групи, роки, стать											
	підгрупа А (до 10 років)				підгрупа Б (11-14 років)				підгрупа В (15-18 років)			
	2003 р. (n = 274)		2013 р. (n = 227)		2003 р. (n = 524)		2013 р. (n = 338)		2003 р. (n = 70)		2013 р. (n = 243)	
	дів.	хл.	дів.	хл.	дів.	хл.	дів.	хл.	дів.	хл.	дів.	хл.
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)
аліментарні чинники	34 (12,4) ⁺	22 (8,0) ⁺	29 (12,8) ⁺	18 (7,9) ⁺	116 (22,1) ^{*,<}	118 (22,5) ^{*,<}	111 (32,8) ^{<}	108 (32,0) ^{<}	25 (35,7) ⁼	38 (54,3) ⁼	103 (42,4) ^{#,=}	140 (57,6) ⁼
хімічні подразники	12 (4,4)	16 (5,8)	10 (4,4)	9 (4,0)	28 (5,3)	23 (4,4)	18 (5,3)	16 (4,7)	3 (4,3)	4 (5,7)	14 (5,8)	16 (6,9)
алергія	40 (14,6) [*]	36 (13,1) [*]	64 (28,2)	78 (34,4)	94 (17,9)	81 (15,5) [*]	70 (20,7)	76 (22,5)	12 (17,1) [*]	18 (25,7)	70 (28,8)	51 (21,0)
хронічні інтоксикації	31 (11,3) [*]	28 (10,2) [*]	58 (25,5)	49 (21,6)	100 (19,1) [*]	61 (11,6) [*]	88 (26,0)	98 (29,0)	4 (5,7) [*]	10 (14,3) [*]	94 (38,7)	79 (32,5)
тривалий прийом ліків	34 (12,4) [*]	43 (15,7)	56 (24,7) [*]	63 (27,7)	130 (24,8)	117 (22,3)	90 (26,6)	87 (25,7)	18 (25,7)	22 (31,4) [*]	45 (18,5)	39 (16,0)
мікроциркуляторні порушення	2 (0,7) ⁺	3 (1,1) ⁺	4 (1,8) ⁺	8 (3,5) ⁺	34 (6,5) ^{*,<}	28 (5,3) ^{*,<}	46 (13,6) ^{<}	35 (10,3) ^{<}	13 (18,6) ⁼	11 (15,7) ⁼	54 (22,2) ⁼	43 (17,7) ⁼
психотравмуючі фактори	4 (1,5) ^{*,+}	9 (3,3) ^{*,+}	18 (7,9) ⁺	34 (15,0) ⁺	160 (30,5) ^{<}	134 (25,6)	99 (29,3) ^{<}	83 (24,6) ^{<}	29 (41,4) ⁼	19 (27,1) ^{*,=}	109 (44,9) ⁼	111 (45,7) ⁼
нейро-імуно-ендокр. недостатність	2 (0,7) ⁺	1 (0,4) ⁺	4 (1,8) ⁺	5 (2,2)	18 (3,4) [*]	13 (2,5) ^{<}	27 (8,0) ^{<}	16 (4,7) ^{<}	3 (4,3) ^{*,=}	7 (10,0) ⁼	48 (19,8) ⁼	34 (14,0) ⁼
інфекція Н.р та інші	15 (5,5) [*]	8 (2,9) ^{*,+}	39 (17,2)	34 (15,0) ⁺	39 (7,4) [*]	51 (9,7) ^{*,<}	71 (21,0)	84 (24,8)	8 (11,4) ^{*,=}	14 (20,0) ⁼	61 (25,1) ⁼	58 (23,9) ⁼
генетична схильність	44 (16,1) [*]	49 (17,9) [*]	111 (48,9) [#]	86 (37,9)	8 (1,5) ^{*,#}	20 (3,8) [*]	69 (20,4)	65 (19,2)	64 (91,4) [*]	68 (97,4) [*]	105 (43,2)	107 (44,0)

Примітки: * – різниця достовірна (p<0,05) між показниками 2003 і 2013 років, # – між дівчатами і хлопцями, + – між підгрупою А і Б, < – між підгрупами Б і В, = – між підгрупами А і В.

57,6 % ($p < 0,05$) відповідно. В підгрупі А за 10 років вплив аліментарного фактору достовірно не змінився. В 2003 році він виявлений у 20,4 % пацієнтів, в 2013 році – у 20,7 % ($p > 0,05$). В підгрупі Б достовірно збільшився на 20,2 % ($p < 0,05$). В підгрупі В у всіх дітей присутній вплив аліментарного фактору (100 %). В 2003 і 2013 роках гендерних достовірних відмінностей і вікових підгрупах А і Б достовірних відмінностей не виявлено. В 2013 році серед підлітків достовірно переважають хлопці на 15,2 % ($p < 0,05$), що, можливо, пов'язано із особливостями раціону і більшим розповсюдженням шкідливих звичок і харчових уподобань юнаків (енергетичні напої, слабоалкогольні напої, куріння, чіпси, сухарики, горішки).

Відомо, що агресивний хімічний вплив жовчі на СОШ при дуоденогастральному рефлюксі (ДГР) реалізується через безпосередній вплив жовчних кислот у взаємодії із соляною кислотою. Вказане призводить до порушення слизового бар'єру та цитотоксичної дії на епітелій. За десятирічний період достовірних відмінностей у вікових групах та за статтю не було визначено. Так, у обстежених хворих в 2003 році ДГР виявлено у підгрупі А – 10,2 %, Б – 9,7 %, В – 10,0 %. В 2013 році – 8,4 %, 10,1 % і 12,0 % відповідно. При цьому, важливо зазначити, що ДГР в комбінації з іншими етіологічними факторами може потенціювати їх негативний вплив на СОШ.

Обтяжений алергологічний анамнез виявлено в 2003 році в підгрупі А у 27,7 % пацієнтів, в підгрупі Б – 33,4 %, підгрупі В – у 42,8 %. В 2013 році достовірно збільшився показник в підгрупі А – 62,6 % ($p < 0,05$), переважно за рахунок харчової алергії, у підгрупі Б – 43,2 % ($p < 0,05$), за рахунок побутової алергії. В той же час, в підгрупі В показник достовірно не змінився. У 2003 році він був – 42,9 %, а в 2013 році став 49,8 % ($p > 0,05$). Однак, за гендерною характеристикою, у дівчат показник достовірно збільшився на 11,7 % ($p > 0,05$), а у хлопців зменшився на 4,7 % ($p > 0,05$). За статтю достовірні відмінності в підгрупі Б виявлено серед хлопців в 2003 році – 15,5 %, в 2013 році – 22,5 % ($p < 0,05$). В підгрупі А статевих відмінностей не визначено, при достовірному збільшенні алергізації дітей у віці до 10 років.

У віці 11-14 років з'являються відмінності за статтю і в підлітковому віці є суттєві відмінності, що, можливо, пов'язано, з особливостями періоду статевого дозрівання та підвищеною вразливістю до зовнішнього впливу навколишнього середовища.

Вогнища хронічної інфекції, які можуть бути причиною розвитку інтоксикаційного синдрому присутні в усіх вікових групах і мають тенденцію до зростання за десятиріччя. В 2003 році у дівчат вони виявлені в підгрупі А – 11,3 %, підгрупі Б – 19,1 %, підгрупі В – 20,0 %, у хлопців відповідно в підгрупі 10,2 %, 11,6 %, та 14,3 %. В 2013 році у дівчат – 25,5 %, 26,0 %, 38,7 %, а у хлопців відповідно 21,6 %, 29,0 % і 32,5 %. В підгрупі А хронічна інтоксикація в 2003 році була виявлена в 21,5 % дітей, в 2013 році – 47,1 % ($p < 0,05$). В підгрупі Б – достовірно збільшилась на 24,3 % ($p < 0,05$), в підгрупі В – на 36,9 % ($p < 0,05$). В гендерному аспекті достовірних відмінностей не помічено. Наявність хронічного вогнища інфекції в організмі, а, відповідно, і порушення механізмів детоксикації, свідчать про відхилення в імунному захисті в СОШ, що може відіграти тригерну роль в розвитку ХГД.

Тривалий прийом лікарських засобів у 2003 році у дівчат відмічений в підгрупі А – у 12,4 %, підгрупі Б – 24,8 %, підгрупі В – 25,7 %, а у хлопців – 15,7 %, 22,3 % і 22,8 % відповідно. В 2013 році у підгрупах А, Б і В у дівчат ці показники становили 24,7 %; 26,6 % і 30,9 % відповідно, а у хлопців – 27,8 %, 25,7 % і 24,3 % відповідно. В 2013 році визначено на 12,3 % вищий показник у дівчат і на 12,1 % у хлопців підгрупи А, порівняно із 2003 роком за рахунок застосування антибактеріальних і жарознижуючих препаратів, перш за все, у дітей віком до 10 років. В 2003 році в підгрупі А тривале застосування ліків становить 28,1 %, в підгрупі Б – 47,8 %, у підгрупі В – 48,5 %. В 2013 році показник збільшився в підгрупі А на 24,4 % ($p < 0,05$), що свідчить про збільшення долі даного фактору ризику розвитку патологічного процесу СО за 10 років. В підгрупі Б показник становить 52,3 % і у підгрупі В – 55,2 %, що не

має достовірних відмінностей за 10 років, залежно від віку і статі, проте залишається високим.

Мікроциркуляторні порушення в СО ТТ при ХГД мають тенденцію до збільшення за десятиріччя, а також з віком. Даний фактор у 2003 році у підгрупі А мав місце у 1,8 % дітей, а в 2013 році становив 5,3 % ($p > 0,05$). У 2003 році у підгрупі Б порушення виявлені у 11,8 % пацієнтів, а в 2013 році – 24,0 % ($p < 0,05$). В підгрупі В залишається рівень мікроциркуляторних розладів залишався стабільно високим протягом 10 років і становив 34,3 % та 39,9 % відповідно. В 2003 році мікроциркуляторні порушення виявлені в підгрупі А у 1,8 %; в підгрупі Б у 11,8 % та підгрупі В – 34,3 % ($p < 0,05$). В 2013 році відповідно 5,3 %; 23,9 % та 39,9 % пацієнтів ($p < 0,05$). Найбільша частоти мікроциркуляторних порушень у віковій групі 15-18 років, де тривалість ХГД становить 5 років і більше у 2003 році була у 36 (51,4 %) дітей у 2013 році у 102 (42,0 %) ($p < 0,05$) дитини. Формування хронічного запалення починається від антрального відділу шлунку, де секретуються нейтральні мукополісахариди, що призводить до порушення його цитопротективної функції [42, 63, 108]. А порушення кровопостачання призводить до зміни рН і ушкодження СОШ [186, 206]. Відомі роботи, в яких вивчали роль фактору росту ендотелію судин [162, 204], наслідки гіпоксії та відновлення капілярної сітки при ХГД, оскільки нормальний кровообіг забезпечує енергією метаболічні і репаративні процеси СО органу. При цьому, найбільша доля мікроциркуляторних порушень припадає саме на підлітковий вік із різними типами вегетативної дисфункції [73].

Як видно із таблиці 3.4., роль психотравмуючого фактору збільшується з віком. В 2003 році у дівчат в підгрупі А він складав 1,5 %, підгрупі Б – 30,5 %, підгрупі В – 41,4 % ($p < 0,05$), а у хлопців – 3,3 %, 25,6 % і 27,1 % ($p < 0,05$) відповідно. В 2013 році у підгрупах А, Б і В у дівчат – 7,9 %; 29,3 % і 44,9 % ($p < 0,05$) відповідно, а у хлопців – 15,0 %, 24,6 % і 45,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Підгрупа А виділяється достовірним зростанням за десятиріччя, з 4,8 % в 2003

році до 22,9 % ($p < 0,05$) в 2013 році. Вказане, можливо є наслідком більш раннього початку шкільної освіти та невідповідністю інтенсивності навчального навантаження фізіологічним особливостям дітей молодших класів. У підгрупі Б достовірних змін в динаміці за 10 років і за статтю не виявлено, показник залишився високим, що, скоріш за все, може свідчити про стабілізацію адаптаційних можливостей дітей середнього шкільного віку. В підгрупі В у 2003 році у дівчат показник достовірно був вищим (на 14,3 %), ніж у юнаків ($p < 0,05$). В 2013 році – у дівчат він збільшився лише на 3,5 % ($p > 0,05$), а у юнаків – на 18,6 % ($p < 0,05$). Отже, у підлітків з'являються гендерні відмінності, що, можливо, пов'язано з впливом прогестерону у дівчат і тестостерону у юнаків [89]. Крім того, психотравмуючі фактори різного роду відіграють основну роль у розвитку вегетативної дисфункції. У цьому плані підлітковий вік є найбільш вразливим, що пов'язано із різним темпом розвитку організму, нервової і серцево-судинної системи. Зовнішнє навантаження, конфлікти в сім'ї, взаємини із однолітками, тривалий робота за комп'ютером, порушення ритму сну призводить до хронічного стресу, порушення адаптації дитини і є причиною виникнення вегетативних розладів. У цьому плані, в першу чергу, страждає система кровообігу, що призводить до гіпоксії і розвитку мікроциркуляторних порушень СОТТ. Поєднання декількох факторів ризику потенціює їх негативну дію з виникненням головних болів, дратливості, хронічної втоми та стають перешкодою для нормального навчання, підсилюючи стрес. Преморбідним фоном для цього є перинатальні ураження центральної нервової системи, розлади судинної системи головного мозку, лікворо-динамічні порушення, ураження гіпоталамічної зони також обумовлюють неадекватну реакцію на стрес і, в свою чергу, супроводжуються ознаками вегетативної дисфункції.

Ознаки нейро-імуно-ендокриної недостатності у дітей з ХГД в 2003 році збільшувались із віком і становили в підгрупі А – 1,1 %, в підгрупі Б – 5,9 %, в підгрупі В – 14,3 % дітей ($p < 0,05$). В 2013 році показник збільшився і зберіг

тенденцію до зростання з віком в підгрупі А на 2,9 %, в підгрупі Б на 6,8 %, в підгрупі В на 19,4 % ($p < 0,05$). Гендерні особливості відзначені серед дівчат в групі Б, де в 2003 році показник був 3,4 %, в 2013 році досягнув 8,0 %. В підгрупі В в 2003 році він становив 4,3 %, а в 2013 році – 19,8 %. На сьогодні відомі літературні дані щодо складних механізмів нейрогуморальної регуляції в період статевого дозрівання та асоційованих з ними змін гормональної і нервової регуляції роботи ТТ. Досліджені особливості співвідношення між прогестероном, тестостероном, естрадіолом у юнаків та їх впливом на перебіг патологічного процесу в СО ВВТТ із різним ступенем активації факторів агресії і захисту. Встановлені різнонаправлені зміни гормонів при переході від I до III стадії статевого розвитку (ССР). II ССР із низьким рівнем прогестерону є найбільш вразливою по стану анаболічного резерву статевих гормонів і ерозивного ураження СО ВВТТ. Від високого рівню естрадіолу у дітей з ХГД в III ССР можна очікувати активацію регенеративної функції СО ВВТТ саме в цей період статевого розвитку [86]. Літературні дані підтверджують тісний зв'язок між органами травлення і щитовидною залозою (ЩЗ) [60, 82, 88] не лише на рівні гормональної регуляції, а й імунних, зокрема, автоімунних процесів [87, 88]. Адже автоімунні механізми розвитку ХГД призводять до прогресуючої атрофії СОШ. Багатокомпонентна нервово-гуморальна регуляція є результатом взаємодії гормонів ендокринних залоз, гастроінтестинальних гормонів (ГІ) ТТ. Літературні дані свідчать про те, що структура уражень ТТ у дівчат формується у віці 10-14 років і з віком не міняється, однак порушення моторики може бути обумовлено впливом підвищеного рівня прогестерону в період пубертату [87, 88]. Естрогени гальмують шлункову секрецію і підвищують резистентність СОШ, андрогени уповільнюють її регенерацію [46, 107].

Асоціація ХГД із Н.р. має тенденцію до зростання з віком, а також за десятирічний період. В 2003 році Н.р. виявлено в підгрупі А у 8,4 % пацієнтів, в підгрупі Б у 17,1 %, в підгрупі В у 31,4 %. В 2013 році – 32,2 %; 45,9 % та

49,0 % дітей відповідно, що можна пояснити покращенням діагностики інфекції Н.р.. Достовірне збільшення показника виявлено в підгрупі А в 2013 році в порівнянні з 2003 роком у дівчат на 11,7 % ($p < 0,05$), а у хлопців – на 12,1 %. В підгрупі Б в порівнянні з 2003 роком у дівчат – на 13,6 % ($p < 0,05$), у хлопців – на 15,1 %. В підгрупі В у порівнянні з 2003 роком у дівчат – на 11,4 % ($p < 0,05$) і у хлопців – на 3,9 % ($p > 0,05$).

Виявлені форми ХГД в залежності від тривалості захворювання у вікових групах відображений в таблиці 3.5. Характеристика ерозивних форм ХГД за розповсюдженістю процесу в залежності від віку та тривалості захворювання в 2003 і 2013 роках відображена в таблиці 3.6. 2003 і 2013 роках достовірної різниці між частотою виявлення неерозивних та ерозивних форм ХГД не було – 260 (94,9 %) дітей ІА підгрупи проти 218 (96,0 %) пацієнтів в ІІА підгрупі ($p > 0,05$). У підгрупі Б в 2003 році було 444 (84,7 %) хворих, в 2013 році відповідно 297 (87,9 %) дітей ($p > 0,05$). У підгрупі В у 2003 році було 46 (65,7 %) пацієнтів, а в 2013 році відповідно 190 (78,2 %) дітей ($p < 0,05$). Ерозивних форм ХГД в 2003 році в підгрупі А було 14 (5,1 %) дітей, в 2013 році відповідно 9 (4,0 %) дітей ($p > 0,05$), у підгрупі Б – 80 (15,3 %) та відповідно 41 (12,1 %) ($p > 0,05$). У підгрупі В – 24 (34,3 %) та відповідно 53 (21,8 %) дітей ($p < 0,05$).

В 2003 році неерозивних форм ХГД при тривалості захворювання до 1 року у ІА підгрупі було 95 (34,7 %), у ІБ – 120 (22,9 %) дітей, у ІВ підгрупі – 7 (10,0 %) пацієнтів. У 2013 році відповідно в ІІА підгрупі – 99 (43,6 %) дітей, в ІІБ підгрупі 11 (32,5 %), в ІІВ підгрупі 51 (21,0 %) хворих. В 2003 році при тривалості захворювання до 1 року не деструктивні ХГД були у 222 (25,6 %), а в в 2013 році – 260 (32,2 %) дітей ($p < 0,05$), при тривалості до 3 років – в 2003 році було 283 (32,6 %) хворих, в 2013 році – 273 (33,8 %) дітей ($p > 0,05$). Із тривалістю захворювання до 3 років по вікових підгрупах співвідношення деструктивних і недеструктивних форм ХГД достовірно не змінилось. В 2003 році неерозивних форм ХГД у ІА підгрупі було 103 (37,6 %), у ІБ підгрупі – 165 (31,5 %), у ІВ підгрупі – 15 (21,5 %) дітей. У 2013 році відповідно

в ПА підгрупі – 93 (41,1 %) хворих ($p > 0,05$), в ПБ підгрупі – 122 (36,1 %) ($p > 0,05$), в ПВ підгрупі – 58 (23,9 %) дітей ($p > 0,05$). ХГД тривалістю 5 і більше років була в 2003 році у 245 (28,2 %) хворих із недеструктивними змінами, в 2013 році – 172 (21,3 %) дітей ($p < 0,05$). В 2003 році не ерозивних форм ХГД при тривалості захворювання 5 і більше років у ІА підгрупі було 62 (22,7 %) пацієнтів, в 2013 році частка зменшилась і становила вже 26 (11,4 %) дітей ($p < 0,05$). В 2003 році у ІБ підгрупі було 159 (30,3 %) хворих, в 2013 році – 65 (19,2 %) дітей ($p < 0,05$). В 2003 році у ІВ підгрупі було 24 (34,3 %) дитини і у 2013 році – 81 (33,3 %) дитина ($p > 0,05$). Ерозивні форми ХГД у ІВ підгрупі при тривалості хвороби 5 і більше років достовірно зменшились. В 2003 році – 12 (17,1 %) дітей, а в 2013 році стало 21 (8,6 %) ($p < 0,05$).

Отже протягом останніх 10 років достовірно збільшилась частка не ерозивних форм у дітей підліткового віку та помітно зменшилась доля ерозивних.

Проведено порівняння розподілу пацієнтів з ХГД за розповсюдженістю ерозивних змін СО залежно від тривалості захворювання та віку пацієнтів. В 2003 із 118 (13,6 %) дітей із ерозивними змінами при проведенні ФЕГДС було виявлено поодинокі ерозії у 82 (69,5 %) дітей, у 2013 році із 103 (12,7 %) пацієнтів із ерозивними змінами відповідно 34 (33,0 %) ($p < 0,05$). Множинні ерозії ендоскопічно в 2003 році були виявлені у 36 (30,5 %) пацієнтів у 2013 році відповідно – 69 (67,0 %) хворих ($p < 0,05$).

У вікових підгрупах поодинокі ерозії діагностувались у 13 (92,9 %) дітей ІА підгрупи проти 4 (44,4 %) пацієнтів в ПА підгрупи ($p < 0,05$), у підгрупі ІБ була 51 (63,75 %) дитина в 2013 році відповідно 15 (36,6 %) дітей ($p < 0,05$), у підгрупі В в 2003 році у 18 (75,0 %) хворих було виявлено поодинокі ерозії і у 2013 році відповідно – у 15 (28,3 %) дітей ($p < 0,05$). Множинні ерозії в підгрупі ІА мала 1 (7,1 %) дитина, в 2013 році відповідно 5 (55,6 %) пацієнтів ($p < 0,05$), у підгрупі ІБ було 29 (36,25 %) дітей, в 2013 році відповідно 26 (63,4 %) хворих

Таблиця 3.5

Ендоскопічні форм ХГД в залежності від тривалості захворювання та віку пацієнтів

Тривалість ХГД, роки	Форма ХГД	Вікові групи, роки					
		підгрупа А (до 10 років) абс.ч. (%)		підгрупа Б (11-14 років) абс.ч. (%)		підгрупа В (15-18 років) абс.ч. (%)	
		2003р. (n=274)	2013р. (n=227)	2003р. (n=524)	2013р. (n=338)	2003р. (n=70)	2013р. (n=243)
до 1 року	недестр.	95 (34,7) ^{** , ^}	99 (43,6) ^{** , ^}	120 (22,9) ^{* ^}	110 (32,5) ^{^^}	7 (10,0)	51 (21,0)
	деструк.	5 (1,8)	8 (3,5)	17 (3,2)	14 (4,1)	4 (5,7)	8 (3,3)
до 3 років	недестр.	103 (37,6)	93 (41,1) [^]	165 (31,5)	122 (36,1) ^{^^}	15 (21,5) [*]	58 (23,9)
	деструк.	7 (2,5) [^]	1 (0,4) ^{** , ^ , *}	29 (5,5)	20 (6,2) [*]	8 (11,4) ^{**}	24 (9,9) ^{**}
5 років і більше	недестр.	62 (22,7) ^{* , ** , * , ^ , ^^}	26 (11,5) ^{** , ^ , * , ^ , ^^}	159 (30,3) [*]	65 (19,2) ^{^^}	24 (34,3) ^{^ , ^^}	81 (33,3) ^{^ , ^^}
	деструк.	2 (0,7) ^{** , ^ , * , ^ , ^^}	0 (0)	34 (6,5) ^{^^ , *}	7 (2,1) ^{^^ , *}	12 (17,1) ^{^ , ^^}	21 (8,6) [^]
Всього	недестр.	260 (94,9) [*]	218 (96,0) [*]	444 (84,7)	297 (87,9) [*]	46 (65,7) [*]	190 (78,2) [*]
	деструк.	14 (5,1)	9 (4,0)	80 (15,3)	41 (12,1)	24 (34,3)	53 (21,8) [*]

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах; ** – в А і Б-підгрупах; ^ – в А і В-підгрупах; ^^ – в Б і В-підгрупах; # – між не деструктивними і деструктивними.

Таблиця 3.6

Розповсюдженість ерозивних форм ХГД залежно від віку та тривалості захворювання у пацієнтів

Тривалість ХГД, роки	Наявність ерозій в СОШ і СОДПК	Вікові підгрупи, роки					
		підгрупа А (до 10 років) абс.ч. (%)		підгрупа Б (11-14 років) абс.ч. (%)		підгрупа В (15-18 років) абс.ч. (%)	
		2003 р. (n=14)	2013 р. (n=9)	2003 р. (n=80)	2013 р. (n=41)	2003 р. (n=24)	2013 р. (n=53)
до 1 року	одиночні	4 (28,6)	3 (33,3)	12 (15)	7 (17,1)	4 (16,7) [*]	3 (5,7)
	множинні	1 (7,1) [*]	5 (55,6)	5 (6,25) [*]	7 (17,1)	0 (0)	5 (9,4)
до 3 років	одиночні	7 (50) [*]	1 (11,1)	20 (25)	7 (17,1)	5 (20,8) [*]	5 (9,4)
	множинні	0 (0)	0 (0)	9 (11,25) [*]	13 (31,7)	3 (12,5) [*]	19 (35,9)
5 р. і більше	одиночні	2 (14,3) [*]	0 (0)	19 (23,75) [*]	1 (2,4)	9 (37,5) [*]	7 (13,2)
	множинні	0 (0)	0 (0)	15 (18,75)	6 (14,6)	3 (12,5)	14 (26,4) [*]
Всього	одиночні	13 (92,9) [*]	4 (44,4)	51 (63,75) [*]	15 (36,6)	18 (75) [*]	15 (28,3)
	множинні	1 (7,1) [*]	5 (55,6)	29 (36,25) [*]	26 (63,4)	6 (25) [*]	38 (71,7)

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах; ** – в А і Б-підгрупах; ^ – в А і В-підгрупах; ^^ – в Б і В-підгрупах.

($p < 0,05$), у підгрупі ІА було 6 (25,0 %) дітей, в 2013 році відповідно 38 (71,7 %) дітей ($p < 0,05$). У підлітків ІІ (основної) групи, частота виявлення деструктивних уражень СОШ і СО ДПК склала 53 (21,8 %). Серед них було 15(28,3 %) дітей із одиничними ерозіями і 38 (71,7 %) дітей із множинними ерозіями. Тобто, в 2013 році у підлітків збільшилась частота виявлення множинних ерозивних уражень.

В 2003 році одиничні ерозії СОШ і ДПК при тривалості захворювання до 1 року у ІА підгрупі виявлені у 4 (28,6 %) дітей, у ІБ підгрупі – 12 (15,0 %), у ІВ підгрупі – 4 (16,7 %) хворих. У 2013 році відповідно в ІА підгрупі – 3 (33,3 %), в ІБ підгрупі – 7(17,1 %), в ІВ групі – 3(5,7 %) дітей. При тривалості захворювання до 3 років в 2003 році ХГД із поодинокими ерозіями було у ІА підгрупі 7(50,0 %) дітей, у ІБ підгрупі – 20 (25,0 %), у ІВ підгрупі – 5 (20,8 %) хворих. У 2013 році відповідно в ІА підгрупі була 1 (11,1 %) дитина, в ІБ підгрупі 7 (17,1 %), у ІВ підгрупі 5 (9,4 %) дітей. У 2013 році при тривалості захворювання 5 і більше років із одиничними ураженнями у ІА підгрупі було 2 (14,3 %) дітей, ІБ підгрупі – 19 (23,7 %), ІВ підгрупі – 9 (37,5 %) дітей. У 2013 році одиничні ерозії виявлялись значно рідше – у ІБ підгрупі – 1 (2,4 %) дитина, в ІВ підгрупі – зменшилось і становить 7 (13,2 %) дітей ($p < 0,05$). Частота множинних ерозії, при тривалості захворювання до року, в підгрупі ІА в 2003 році становила 1(7,1 %) дитина, в 2013 році стало – 5 (55,6 %) дітей відповідно ($p < 0,05$). В підгрупі ІБ в 2003 році було 5 (6,25 %) хворих, в 2013 році збільшилась до 7 (17,1 %) дітей ($p < 0,05$). В 2003 році у віковій підгрупі ІВ множинні ерозії не було діагностовано, а в 2013 році виявлено у 5 (9,4 %) дітей. При тривалості до 3 років в 2003 році множинні ерозії у підгрупі ІА виявлено у 9 (11,25 %) дітей, в 2013 році стало – 13 (31,7 %) дітей ($p < 0,05$). У підгрупі ІБ у 2003 році було 3 (12,5 %) дітей з множинними ерозіями, а в 2013 році їх кількість збільшилась до 19 (35,9 %) дітей ($p < 0,05$). У підлітків в 2003 році множинні ерозивні форми виявлені у 3 (12,5 %) пацієнтів, в 2013 році їх частка збільшилась до 14 (26,4 %) дітей. Локалізація ерозивних форм ХГД у підлітків залежно від віку (табл.3.7.).

За 10 років в 3,8 разів збільшилась частка дітей підліткового віку з ХГД (з 8,0 % до 30,1 %). На перший погляд відмічається тенденція до зменшення ерозивних форм ХГД, однак, серед виявлених деструктивних уражень помітна тенденція до збільшення розповсюджених форм деструкції СО у віковій підгрупі В при різній тривалості захворювання. У підлітків незалежно від тривалості ХГД переважають деструктивні ураження СОШ і ДПК переважно у вигляді множинних ерозій.

КУФ шлунку у дітей залежно від віку відображена в табл.3.8. Динаміка КУФ шлунку за десятиріччя у дітей із ХГД відображає тенденцію до збільшення гіпоацидності і зменшення долі гіперацидності органу, що потребує вивчення патогенетичної причини, що обумовлюють дані зміни, відповідно, має бути враховано при диференційованому підході до лікування (рис. 3.1.).

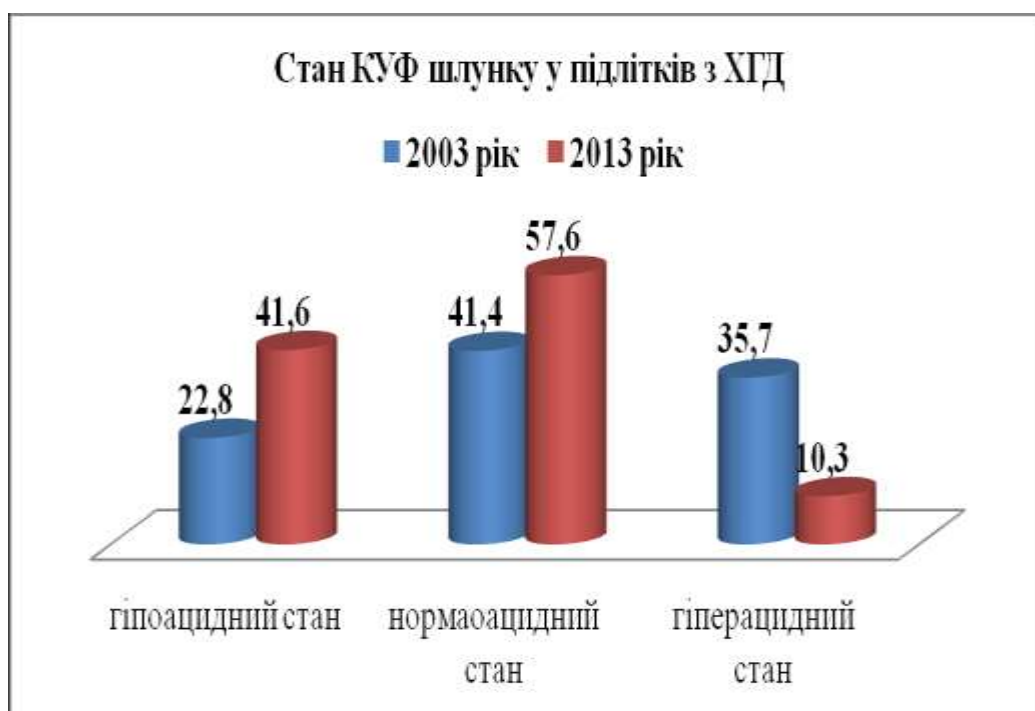


Рис. 3.1. Динаміка КУФ шлунку за десятиріччя у підлітків із ХГД.

Адже збільшення долі гіпоацидності із віком, досягаючи максимуму у підлітковому віці, свідчить про хронізацію сформованої патології в дитинстві та імовірність ризику розвитку атрофічних змін, наслідком якого є розвиток гіпоацидного стану.

Таблиця 3.7

Локалізація ерозивних форм ХГД залежно від віку у пацієнтів, які лікувалися в гастроентерологічному відділенні в 2003 і 2013 роках

Локалізація ерозій	Розповсюдженість ерозій	Вікові підгрупи, роки					
		підгрупа А (до 10 років) абс.ч. (%)		підгрупа Б (11-14 років) абс.ч. (%)		підгрупа В (15-18 років) абс.ч. (%)	
		2003 р. (n=14)	2013 р.(n=9)	2003 р. (n=80)	2013 р. (n=41)	2003р. (n=24)	2013 р. (n=53)
СОШ	одиничні	2 (14,3)	2 (22,2)	15 (18,8)	7 (17,1)	4 (16,7)	7 (13,2)
	множинні	0 (0)	1 (11,1)	5 (6,3)	7 (17,1)	2 (8,3)	9 (17,0)
СО ДПК	одиничні	11 (78,6)*	2 (22,2)	36 (45,0)*	7 (17,1)	14 (58,3)*	8 (15,1)
	множинні	1 (7,1)	2 (22,2)	24 (30,0)	18 (43,9)	4 (16,7)	26 (49,1)*
СОШ і ДПК	одиничні	2 (14,3)	-	-	-	-	-
	множинні	-	-	1 (1,25)	1 (14,6)	0 (0)	3 (5,7)
Всього	одиничні	13 (92,9)*	4 (44,4)	51 (63,75)*	15 (36,6)	18 (75)*	15 (28,3)
	множинні	1 (7,1)*	5 (55,6)	29 (36,25)*	26 (63,4)	6 (25)*	38 (71,7)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах; ** - в А і Б-підгрупах; ^ - в А і В-підгрупах; ^^ - в Б і В-підгрупах.

Таблиця 3.8

Кислотоутворююча функція шлунку у дітей із ХГД залежно від віку

Кислотоутворююча функція шлунку	2003 рік			2013 рік		
	підгрупа А (до 10 років) (n=274)	підгрупа Б (11-14 років) (n=524)	підгрупа В (15-18 років) (n=70)	підгрупа А (до 10 років) (n=227)	підгрупа Б (11-14 років) (n=338)	підгрупа В (15-18 років) (n=243)
	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)
знижена	40 (14,6)***	116 (22,1)*	16 (22,8)*^	89 (39,2)	144 (42,6)	101 (41,6)
нормальна	158 (57,7)**	239 (45,6)	29 (41,4)*^	131 (57,7)	168 (49,7)	140 (57,6)
збільшена	76 (27,7)*	169 (32,3)*	25 (35,7)*	10 (4,4)**	34 (10,1)	25 (10,3)^

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах; ** - в А і Б-підгрупах; ^ - в А і В-підгрупах; ^^ - в Б і В-підгрупах.

Клінічна характеристика ХГД діагностувалась за наявності абдомінального больового, диспепсичного і астеновегетативного синдрому. Як видно з даних табл.3.9. частота виявлення синдрому абдомінального болю достовірно не збільшилась за десятиріччя Звертає на себе увагу збільшення частоти виявлення абдомінального болю з віком – в 2003 році в підгрупі А показник становив 76,2 %, в підгрупі Б – 88,1 %, в підгрупі В – 97,1 % дітей у порівнянні із 2013 роком відповідно: у підгрупі А – 82,0 %, у підгрупі Б – 94,4 %, у підгрупі В – 100,0 % ($p < 0,05$). В 2013 році у дітей в підгрупі Б, порівняно із 2003 роком, показник збільшився на 6,4 % ($p < 0,05$).

Достовірно збільшився показник частоти болю без чіткої локалізації, який в 2003 році становив $8,6 \pm 2,2$ %, а в 2013 році – $16,8 \pm 1,3$ % ($p < 0,05$).

В 2003 році в підгрупі Б він становив 8,2 %, в 2013 році – 18,6 % ($p < 0,05$). В 2003 році в підгрупі В – 5,7 %, в 2013 році став 16,9 %.

Нападоподібний біль в 2003 році відмічався у $63,5 \pm 3,1$ % пацієнтів, в 2013 році – у $20,6 \pm 2,0$ % ($p < 0,05$) у всіх вікових підгрупах Зв'язок болю з прийомом їжі відмічався в 2003 році у $34,2 \pm 2,7$ %, в 2013 році – у $15,9 \pm 3,8$ % ($p < 0,05$) без достовірних відмінностей серед вікових підгруп. Болі, що не залежали від прийому їжі в 2003 році відмічались при ХГД у $12,8 \pm 3,3$ % пацієнтів, в 2013 році – у $12,9 \pm 3,2$ % ($p > 0,05$) серед всіх вікових підгруп виявлена достовірна різниця між підгрупою А (9,3 %) і підгрупою Б (18,0 %) ($p < 0,05$).

Болі в епігастральній зоні при ХГД в І групі виявлені у $26,3 \pm 9,2$ % хворих, в 2013 році – у $33,6 \pm 10,5$ % ($p > 0,05$). В 2003 році в підгрупі Б показник становив 24,8 %, в 2013 році – 34,9 % ($p < 0,05$). В 2003 році з віком частота епігастральної болі збільшувалась, в підгрупі А показник становив 14,2 %, в підгрупі Б – 24,8 %, в підгрупі В – 40,0 % ($p < 0,05$). В 2013 році спостерігалась аналогічна тенденція – в підгрупі А показник становив 18,6 %, в підгрупі Б – 34,9 %; в підгрупі В – 44,7 % ($p < 0,05$).

Локалізація болю в пілородуоденальній зоні в 2003 виявлена у $17,4 \pm 4,1$ % дітей, в 2013 році – у $29,9 \pm 10,6$ % ($p > 0,05$). З віком показник зростав

Таблиця 3.9

Клінічні синдроми та симптоми у дітей з ХГД (n =1676)

Синдром та симптоми	2003 рік			2013 рік		
	підгр. А (n = 274) аб.ч. (%)	підгр. Б (n = 524) аб.ч. (%)	підгр. В (n = 70) аб.ч. (%)	підгр. А (n = 227) аб.ч. (%)	підгр. Б (n =338) аб.ч. (%)	підгр. В (n=243) аб.ч. (%)
Абдомін.больовий:	209 (76,3)**	461(88,0)*, ^^	68 (97,1)^	186 (81,9)**	319 (94,4)^^	243 (100,0)^
приступ.біль	166 (60,5)*	322 (61,4)*	48 (68,6)*	43 (18,9)	64 (19,0)	58 (23,9)
ниочіюч.біль	147 (53,6)	246 (46,9)	32 (45,7)	89 (39,2)	121 (35,8)	114 (47,0)
є зв'язок із їжею	90 (32,8)*	164 (31,3)*	27 (38,6)*	22 (9,70)	62 (18,3)	48 (19,7)
не залежить від їжі	22 (8,0)	91 (17,4)	9 (12,9)	21 (9,2)**	61 (18,0)	28 (11,5)
епігастральна зона	39 (14,2)**	130 (24,8)* ^^	28 (40,0)^	41 (18,1)**	118 (34,9)^^	116 (47,7)^
пілородуоден.зона	31 (11,3)**	95 (18,1)*	16 (22,9)*, ^	29 (12,8)**	122(36,1)	99 (40,7)^
умбілікальна зона	34 (12,4)**	138 (26,3)	22 (31,4)^	37 (16,3)**	84 (24,8)^^	87 (35,8)^
праве підребер'я	49 (17,9)**	194 (37,0)*	23 (32,8)^	31 (13,6)**	92 (27,2)^^	106 (43,6)^
ліве підребер'я	25 (9,1)**	86 (16,4)	10 (14,2)	17 (7,5)**	46 (13,6)	47 (19,3)^
без чіткої локалізації	33 (12,0)	43 (8,2)*	4 (5,7)*	34 (15,0)	63 (18,6)	41 (16,8)
Диспептичний синдром:	108 (39,4)^	218 (41,6)*, ^^	47 (67,1)*	77 (33,9)**	226 (66,9)^^	198 (81,4)^
метеоризм	10 (3,6)**	134 (25,6)^^	31 (44,3)^	14 (6,2)	35 (10,3)*	34 (14,0)*, ^
відрижка	51 (18,6)	122 (23,3)	14 (20,0)	39 (17,1)	59 (17,4)	67 (27,6)
печія	6 (2,2)*, **	47 (9,0)	6 (8,6)*	20 (8,8)	45 (13,3)	49 (20,2)^
гіркота	16 (5,8)	40 (7,6)	4 (5,7)*	14 (6,2)	31 (9,2)	36 (14,8)^
закреп	20 (7,3)	22 (4,2)*	4 (5,7)*	20 (8,8)	35 (10,3)	33 (13,6)
блювота	26 (9,5)	22 (4,2)**	3 (4,3)	7 (3,1)*	7 (2,1)	5 (2,1)
нудота	214 (78,1)	376 (71,7) ^^	62 (88,6)	92 (40,5)*	136 (40,2)*	121 (49,8)*
Астено-вегетативний:	64 (23,4)*, **	295 (56,3)*, ^^	62 (88,6)*, ^	76 (33,5)**	267 (79,0)^^	243 (100,0)^
головний біль	44 (16,1)*, **	188 (35,9)*, ^^	36 (51,4)*, ^	59 (26,0)**	167 (49,4)^^	189 (77,8)^
втомлюваність	38 (13,9)*, **	139 (26,5)*, ^^	46 (65,7)*, ^	72 (31,7)**	152 (44,9)^^	192 (79,0)^
емоційна лабільн.	52 (19,0)**	148 (28,2)*, ^^	48 (68,6)^	59 (26,0)**	133 (39,3)^^	198 (81,5)^
роздратованість	34 (12,4)	86 (16,4)*, ^^	33 (47,1)*, ^	42 (18,5)**	128 (37,9)^^	156 (64,2)^
порушення сну	22 (8,0)**	92 (17,6)*, ^^	27 (38,6)^	25 (11,0)**	86 (25,4)^^	92 (37,9)^
метеочутливість	18 (6,6)	39 (7,4)	6 (8,6)	19 (8,4)	32 (9,5)	28 (11,5)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах; ** – в А і Б-підгрупах; ^ – в А і В-підгрупах; ^^ – в Б і В-підгрупах.

між А і Б та А і В – підгрупами. Так у 2003 році він становив у підгрупі А – 11,3 %, в підгрупі Б – 18,1 % ($p < 0,05$), а в підгрупі В – 22,9 % ($p < 0,05$). В 2013 році – в підгрупі А – 12,8 %; підгрупі Б – 36,1 %; підгрупі В – 40,7 % дітей. Вказане відповідає літературним даним [89].

Біль в умбілікальній ділянці, правому та лівому підребер'ї часто поєднується болем іншої локалізації, що характерно для супутньої патології ШТТ, паразитозів і за десятиріччя її частота виявлення суттєво не збільшилась. В 2003 році наявність болю в умбілікальній зоні становила $23,4 \pm 6,9$ %, в правому підребер'ї – $29,2 \pm 7,1$ %, в лівому підребер'ї – $13,2 \pm 2,7$ %. В 2013 році відповідно в умбілікальній зоні біль виявлений у $25,6 \pm 6,9$ % пацієнтів, правому підребер'ї – $28,1 \pm 10,7$ %, лівому підребер'ї – $13,5 \pm 4,2$. У вікових групах в 2003 році виявлене достовірне зростання частоти симптомів між підгрупами А і Б: в умбілікальній зоні на 13,9 %, в правому підребер'ї на 19,1 %, в лівому підребер'ї на 7,8 % ($p < 0,05$). Також між підгрупами Б і В болі в умбілікальній зоні виявлені на 19,0 %, в правому підребер'ї – на 15,0 % ($p < 0,05$) частіше. В 2013 році виявлено достовірне збільшення частоти симптомів у вікових підгрупах А, Б, В у співвідношенні: умбілікальна ділянка 1: 1,5: 2,2 ($p < 0,05$); праве підребер'я 1: 2,0: 3,2 ($p < 0,05$); ліве підребер'я 1: 1,8: 2,3 ($p < 0,05$). Таким чином, якщо в 2003 році больовий синдром мав характер нападу більше 60,0 % у всіх вікових групах, то в 2013 році виявлена найбільша частота (47,0 %) ниючого болю. В 2 рази зменшився у віці 15-18 років зв'язок болю із прийомом їжі. За локалізацією найчастіше виявлений епігастральний біль у підлітків (40,0 %), а у віці 11-14 років 37,0 % складала часто болу в правому підребер'ї. В 2013 році в два рази зросла частота виявлення болю без чіткої локалізації у пацієнтів 11-14 років, в 3 рази – у віці 15-18 років, в пілородуоденальній зоні – в 2 рази частіше у віці 11-14 та 15-18 років.

Частота диспепсичного синдрому в 2003 році становила $49,4 \pm 10,9$ %, в 2013 році – $60,7 \pm 17,2$ % ($p > 0,05$). Симптоми диспептичного синдрому в 2003 році виявлено в підгрупі А у 39,4 % дітей, у підгрупі Б більше на 2,2 % ($p > 0,05$), в підгрупі В більше на 27,7 % ($p < 0,05$). В порівнянні підгруп Б і В

між собою, показник був більшим на 25,5 % у підлітків ($p < 0,05$). В 2013 році показник достовірно збільшувався з віком. В підгрупі А диспепсичний синдром становив 33,9 %, в підгрупі Б – 66,9 %, в підгрупі В – 81,4 % ($p < 0,05$). В підгрупі А за десять років достовірних змін не виявлено. В 2013 році показник став на 5,5 % ($p > 0,05$) меншим у порівнянні із 2003 роком. Однак, в порівнянні з підгрупою А за десятиріччя він зріс на 25,3 % ($p < 0,05$) в підгрупі Б і на 14,4 % ($p < 0,05$) – в підгрупі В. Частота виявлення симптому метеоризму в 2013 році достовірно зменшилася в підгрупі Б (на 15,3 %), у підгрупі В – на 30,0 % в порівнянні із 2003 роком. Симптом печії достовірно переважав у підгрупі В, який в 2003 році становив 8,6 %, в 2013 році досягнув 20,2 % ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція мала місце для симптому гіркоти, якій в підгрупі В у 2003 році становив 5,7 %, в 2-13 році – 14,8 % ($p < 0,05$). Закреп був виявлений 2003 році в підгрупі В в 5,7 %, в 2013 році у 13,6 % ($p < 0,05$). Симптом блювоти в 2003 році переважав в підгрупі А і становив 9,5 %, в 2013 році достовірно зменшився і становив 3,1 %. Симптом нудоти має тенденцію до достовірного зменшення з віком – в 2003 році частота його виявлення становила в підгрупі А – 78,1 %; в підгрупі Б – 71,7 %, в підгрупі В – 88,6 %. В 2013 році у підгрупі А він виявлявся рідше на 37,6 %; в підгрупі Б – на 31,5 %; в підгрупі В на 38,8 %. Однак достовірне зменшення частоти виявлення симптому в 2013 році не вплинуло на зменшення проявів диспепсичного синдрому взагалі, в першу чергу, за рахунок зростання долі інших симптомів. Таким чином, особливостями диспепсичного синдрому у дітей з ХГД в сучасних умовах характеризується збільшенням в 2 рази симптому печії, гіркоти, закреп у дітей підліткового віку. Зменшенням в 2 рази ознак метеоризму у віці 11-14 років та 15-18 років. Зниженням в 1,5 рази частоти виявлення симптому нудоти у всіх вікових підгрупах.

Частота виявлення астеновегетативного синдрому достовірно збільшується з віком і в динаміці за десять років. В 2003 році у підгрупі А показник становив 23,4 %, у 2013 році – 33,5 % ($p < 0,05$); у підгрупі Б в 2003 році – 56,3 %, у 2013 році – 79,0 % ($p < 0,05$); в підгрупі В у 2003 році – 88,6 %, у 2013 році – 98,8 % ($p < 0,05$).

в 2013 році досяг 100,0 % ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу збільшення частоти виявлення таких симптомів в підгрупі В, як головний біль (на 26,4 %), втомлюваність (на 13,3 %), емоційна лабільність (на 12,9 %), роздратованість (на 17,1 %). Таким чином, зростання із віком частоти виявлення симптомів астеновегетативного синдрому, скоріш за все, є проявами поліморбізму.

Таким чином, проведений ретроспективний аналіз карт стаціонарних хворих виявив низку клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей за десятирічний період (2003-2013 рр.): збільшення в 3,8 разів частки хворих підліткового віку; зростання частоти деструктивних форм захворювання у підлітків при його тривалості до 1 року з 0 % до 9,4 %; 2-4 років – з 12,5 % до 35,9 %, більше 5 років – з 12,5 % до 26,4 %, а також зростання у 1,9 разів гіпоацидності шлунку у підлітків (з 22,8 % до 41,6 %). Вказане потребує з'ясування репаративних можливостей СОШ і ДПК та молекулярних механізмів дії інфекційних агентів і їх асоціацій.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ, Сиваченко ЮВ, Горячева ІІ, Солдатова ОВ. Ретроспективний аналіз особливостей перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей і підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28:342-353.
2. Нехаєнко МІ. Современные аспекты течения хронического гастродуоденита в подростковом возрасте. VIII Конгресс педиатров СНГ. Международная научно-практическая конференция (22-23 сентя. 2016 года; г. Бишкек), Тези конференції. М. 2016. – С. 53.
3. Нехаєнко МІ. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків на сучасному етапі. Міжнар. наук.-практ. конф. “Актуальні питання медичної теорії та практики” (9-10 груд. 2016 року; м. Дніпро). Тези конференції. М. Дніпро. 2016. С. 81-3.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

4.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу ХГД у підлітків

Під спостереженням було 164 підлітків віком 15–17 років, хворих на ХГД. Пацієнти розподілені на 4 репрезентативні групи: I група (n = 22) – хворі, інфіковані Н.р., без ознак ХК ТТ; II група (n = 32) – з хелікобактеріозом та ХК ТТ; III група (n = 78) – не інфіковані Н.р., з ознаками ХК та IV група – (n = 32) – підлітки без хелікобактеріозу і проявів хронічного кандидозу.

Розподіл підлітків з ХГД по групах за статтю наведений в таблиці 4.1.1.

Таблиця. 4.1.1.

Розподіл підлітків з ХГД за статтю (n = 164)

Групи пацієнтів	Стать	
	Дівчата	Юнаки
	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
I група (n = 22)	11 (50,0)	11 (50,0)
II група (n = 32)	19 (59,4)	13 (40,6)
III група (n = 78)	40 (51,3)	38 (48,7)
IV група (n = 32)	15 (46,9)	17 (53,1)
Разом (n = 164)	85 (51,8)	79 (48,2)

Примітка:* – різниця достовірна (p < 0,05) між юнаками і дівчатами

Співвідношення дівчат і юнаків в I групі склало 1 : 1; II – 1 : 0,7; III – 1:0,9; IV – 0,9: 1, що узгоджується із літературними даними [19, 20, 21, 29, 107].

Часто початок ХГД припадає на молодший шкільний вік і в період пубертату збільшується ризик хронізації процесу, за рахунок анатомо-фізіологічних особливостей підлітків на фоні їх підвищеної чутливості до впливу зовнішніх факторів [19, 20, 41, 44, 89]. Переважна більшість підлітків мають тривалість захворювання понад 2 роки. Відомо, що часто при досягненні пубертатного віку діти вже мають сформований ХГД, а критичний період другого фізіологічного витягнення є сприятливим для підвищеного ризику більш тяжкого його перебігу та рецидивування [18, 23, 88, 89].

Розподіл обстежених підлітків в залежності від тривалості захворювання наведено в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2.

Розподіл обстежених підлітків по тривалості ХГД (n = 164)

Групи пацієнтів	Тривалість захворювання, роки	
	до 2 років	більше 2 років
	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
I група (n = 22)	3 (13,6)	19 (86,4)*
II група (n = 32)	8 (25,0)	24 (75)*
III група (n = 78)	7 (9,0)	71 (91,0)*
IV група (n = 32)	4 (12,5)	28 (87,5)*
Разом (n = 164)	22 (13,4)	142 (86,6)*

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між тривалістю ХГД до 2 і більше 2 років

Тривалість захворювання до 2 років у всіх групах представлена без достовірних відмінностей між собою: I група – 13,6 %, II група – 25,0 %, III група 9,0 %, IV група – 12,5 %. Тривалість ХГД більше 2 років у I групі мали 86,4 % підлітків, у II групі – 75,0 %, у III групі – 91,0 %, у IV групі – 87,5 %, незалежно від наявності і виду тропних до СОШ і ДПК мікроорганізмів, до достовірно більше тривалості до 2 років ($p < 0,05$).

Наявність тривалого хронічного запалення СО ТТ супроводжується зменшенням її захисних властивостей і резистентності до інфекційних агентів, що може бути причиною появи розповсюджених і деструктивних змін гастродуоденальної зони та розвитку вогнищевої атрофії [89].

Дані анамнезу життя по групам обстежених підлітків із ХГД наведено в таблиці 4.1.3. ЖКХ виявлена у родичів в I групі у 1 (4,5 %) підлітка, у III групі – у 8 (10,3 %), в IV – у 4 (12,5 %). Спадковість по цукровому діабету була обтяженою у 2 (9,1 %), 4 (12,5 %), 11 (14,1 %) та 2 (6,5 %) пацієнтів відповідно групового розподілу. Толерантність до глюкози була порушеною в II групі у 6 (18,8 %) і в III – у 19 (24,4 %) хворих, які мали ознаки ХК ВВТТ, що могло бути однією з причин для формування кандидозу у цих підлітків. На сьогодні відомо, що особливістю життєдіяльності грибів роду кандиди є

гликогенофілія, що обумовлює вибіркове ураження епідермісу і багатошарового плаского епітелію СО [18, 19, 20, 21].

Аналіз перебігу вагітності у матерів обстежених підлітків показав, що загроза переривання вагітності зустрічалась у 11 (50,0 %), 11 (34,4 %), 18 (23,1 %), 5 (15,6 %) відповідно групового розподілу. Гестози в анамнезі були у 4 (18,2 %), 10 (31,3 %), 16 (20,5 %), 5 (15,6 %) матерів обстежених хворих. Інфекційні захворювання під час вагітності зустрічались у 0 (%), 5 (15,6 %), 12 (15,4 %), 1 (3,1 %) матерів обстежених підлітків.

Таблиця. 4.1.3.

Дані анамнезу підлітків із ХГД (n = 164)

Назва нозології	I група (n = 22)	II група (n = 32)	III група (n = 78)	IV група (n = 32)
	абс. чис.(%)	абс. чис. (%)	абс. чис.(%)	абс. чис.(%)
обтяжена спадковість				
по ХГД	16 (72,7) ^{##}	18 (56,3) [*]	25 (32,1) ^{***}	6 (18,8) [#]
по ВХ	2 (9,1)	9 (28,1)	19 (24,4)	5 (15,6)
по онкопатології ТТ	-	4 (12,5)	-	-
по ЦД	2 (9,1)	4 (12,5)	11 (14,1)	2 (6,5)
по ЖКХ	1 (4,5)	-	8 (10,3)	4 (12,5)
перебіг вагітності у матері				
загроза переривання вагітності у матері	11 (50,0) ^{##}	11 (34,4)	18 (23,1) ^{***}	5 (15,6)
ранні і пізні гестози	4 (18,2)	10 (31,25)	16 (20,5)	5 (15,6)
інфекції під час вагітності у матері	-	5 (15,6)	12 (15,4)	1 (3,1)
кандидоз під час вагітності у матері	-	6 (18,7)	13 (16,7)	2 (6,2)
анемія під час вагітності у матері	-	3 (9,4)	5 (6,4)	2 (6,2)
патологія вагітності	13 (59,1) ^{##}	16 (50,0) [#]	28 (35,9)	5 (15,6)
перебіг пологів				
пологи II і більше	6 (27,3)	5 (15,6)	27 (34,6)	7 (21,9)
патологічні пологи	4(18,2)	5 (15,6)	13 (16,7)	7 (21,9)
перинатальний період, патологія грудного періоду				
ЗВУР	2 (9,1)	2 (6,25)	5 (6,4)	1 (3,1)
недоношеність	1 (4,5)	2 (6,25)	2 (2,6)	1 (3,1)
гіпоксія (асфіксія)	3 (13,6)	4 (12,5)	10 (12,8)	4 (12,5)
ГХН	-	1 (3,1)	-	-
гіпербілірубінемія	9 (40,9)	21 (65,6)	34 (43,6)	12 (37,5)
малюкові кольки	13 (59,1)	23 (71,9)	34 (43,6) [*]	21 (65,6)

продовження табл. 4.1.3.

1	2	3	4	5
інфекції новонарод.	-	2 (6,25)	1 (1,3)	-
пневмонія	3 (13,6)	5 (15,6)	10 (12,8)	1 (3,1)
стоматит, молочниця	1 (4,5)	7 (21,9)	16 (20,5)**	1(3,1)#
перинатальна патол.	19 (86,4)	29 (90,6)	64 (82,1)	29 (90,6)
вигодовування				
грудне	6 (27,3)	9 (28,1)	39 (50,0)	10 (31,3)
змішане	13 (59,1)***	17 (53,1)*	22 (28,2)**	20 (62,5)
штучне	3 (13,6)	6 (18,8)	17 (21,8)	2 (6,3)
Вакцинація				
проведена	19 (86,4)	26 (81,3)	73 (93,6)	27 (84,4)
перенесені захворювання, диспансерний нагляд суміжних спеціалістів				
ГРЗ	22 (100,0)	31 (96,9)	71 (91,0)	25 (78,1)
гострий бронхіт	18 (81,8)#	25 (78,1)#	53 (67,9)**	10 (31,3)
бронхіальна астма	3 (13,6)	2 (6,3)	10 (12,8)	-
антибіотики, протизапальні	12 (54,5)##	22 (68,8)#	48 (61,5)**	5(15,6)
інші ліки	10 (45,4)	19 (59,4)#	39 (50,0)	9 (28,1)
ЛОР патологія	19 (86,4)##	24 (75,0)#	54 (69,2)**	13 (40,6)
вегетативна дисфункція	21(95,5)***	29 (90,6)	57 (74,0)	19 (86,4)
анемія	1 (4,5)	1 (3,1)	8 (10,3)	1 (3,1)
порушена толерантність до глюкози	2 (9,1)	6 (18,8)	19 (24,4)**	1 (3,1)
хвороби щитподібної залози	5 (22,7)	8 (25,0)	23 (29,5)	6 (18,8)
патологія опорно- рухової системи	7 (31,8)	21 (65,6)###	39 (50,0)	15 (46,9)
захворювання нервової системи	1 (4,5)***	9 (28,1)	26 (33,3)**	4 (12,5)
хвороби шкіри	5 (22,7)	13 (40,6)#	34 (43,6)**	2 (6,3)
порушення циклу менархе	3 (13,6)	2 (6,3)	15 (19,2)	4 (12,5)
вроджені вади розвитку	-	7 (21,9)###	5 (15,6)***	4 (12,5)
хірургічні втручання	2 (9,1)	8 (25,0)	10 (12,8)	2 (6,3)
патологія сечової системи	5 (22,7)	3 (9,4)	17 (21,8)	2 (6,3)
хвороби ока	3 (13,6)	2 (6,3)	5 (6,4)	-
дитячі інфекції	16 (72,7)##	18 (56,3)	35 (44,9)***	12 (37,9)
паразитози	5 (22,7)	17 (53,1)###	41 (52,6)***	12 (37,5)

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * – між II і III групами, # – між II і IV групами, ** – між III і IV групами, *** – між I і III групами, ## – між I і IV групами, ### – між I і II групами

Кандидоз під час вагітності був у 0 (%), 6 (18,7 %), 13 (16,7 %), 2 (6,2 %) відповідно. Анемія під час вагітності – (0 %), 3 (9,4 %), 5 (6,4 %), 2 (6,2 %). Різні прояви патологічного перебігу вагітності були присутні у I групі у 13 (59,1 %), II – 16 (50,0 %), III – 28 (36,9 %), IV – 5 (15,6 %), тобто, достовірно частіше у хворих груп інфікованих дітей. Вертикальна передача грибів від матері до новонародженого найбільш вивчена у відношенні до *Candida* [203]. Склад материнського мікробіому, вірогідно відіграє важливу роль в колонізації новонароджених грибами природнім шляхом [203].

Патологічний перебіг пологів у матерів обстежених підлітків виявлений по групах відповідно у 4 (18,2 %), 5 (15,6 %), 13 (16,7 %), 7 (21,9 %).

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) спостерігалась у 2 (9,1 %), 2 (6,25 %), 5 (6,4 %), 1 (3,1 %) пацієнтів без достовірних відмінностей. Недоношеність – у 1 (4,5 %), 2 (6,3 %), 1 (2,6 %), 2 (3,1 %) відповідно. Гіпоксія плоду, асфіксія новонародженого становила по групах відповідно 3 (13,6 %), 4 (12,5 %), 10 (12,8 %), 4 (12,5 %). Зрілість дитини при народженні та гестаційний вік, без сумніву, має велике значення на поноцінність формування мікробіому [203].

Серед патологічних станів в неонатальному періоді, гіпербілірубінемія в анамнезі обстежених підлітків була в I групі у 9 (40,9 %), в II – у 21 (65,6 %), в III – 34 (43,6 %), в IV – 12 (37,5 %) хворих. Часто зустрічались в анамнезі малюкові кольки – 13 (59,1 %), 23 (71,9 %) 34 (43,6 %); 21 (65,6 %), з достовірною різницею в групі пацієнтів з ХГД, асоційованим із Н.р. і *Candida* ($p < 0,05$). Серед інфекційної патології на першому році життя, кандидоз СОПР був у анамнезі обстежених підлітків в II – 7 (21,9 %) і III групах – 16 (20,5 %) ($p < 0,05$). Перинатальна патологія виявлена у 19 (86,4 %) хворих I групи, 29 (90,6 %) – другої, 64 (82,1 %) – третьої та 29 (90,6 %) IV груп.

Характер вигодовування дитини на першому році життя також суттєво впливає на становлення мікробіому ТТ за рахунок імунних білків, пребіотичних компонентів (трансфер-фактор, олігосахариди) тощо. Микробіом грудного молока вивчений недостатньо, однак відомі літературні дані про виділення

грибів роду *Candida* у молоці від матерів з кандидозом молочної залози [203]. В роботах [145] продемонстровано, що олигосахариди грудного молока впливають на грибкову вірулентність *in vitro*, зменшуючи їх природну гликогенофільність. Вказане, в свою чергу, попереджає інвазію грибів в епітеліальні клітини [18, 19, 20]. В анамнезі обстежених підлітків, грудне вигодовування становило лише 64 (39,0 %), змішане – 72 (43,9 %), штучне 28 (17,1 %). По групах грудне вигодовування становило – 6 (27,3 %), 9 (28,1 %), 39 (50,0 %), 10 (31,3 %).

Із анамнезу перенесених захворювань у підлітків із ХГД виявлено значну розповсюдженість уражень інших систем організму. Відмічався високий рівень (більше 5 за рік) гострих респіраторних захворювань, який становив у групах – 100,0 %, 96,9 %, 91,0 %, 78,1 % відповідно. Більше двох епізодів гострого бронхіту мали у I групі 81,8 % хворих, у II – 78,1 %, у III – 67,9 % ($p < 0,05$), що достовірно більше, ніж в IV групі (31,3 %). 11,6 % підлітків перенесли гостру позалікарняну пнеумонію, 9,1 % знаходяться на диспансерному спостереженні з приводу бронхіальної астми та алергічного риніту. ЛОР-патологія, як можливе джерело інфекції, в основі якого є тривале накопичення токсичних метаболітів, зниження функції детоксикації і порушення процесів біотрансформації, присутня у підлітків за наявності інфекційного фактору – у I групі 86,4 %, у II – 75,0 %, у III – 69,2 % ($p < 0,05$), що достовірно частіше ніж в IV групі (40,6 %). Вказане узгоджується із літературними даними [18, 19, 22]. Оскільки лімфоїдне кільце носоротоглотки відноситься до імунокомпетентних органів, наявність риносинуситу також може бути фактором хронізації патологічного процесу в інших локусах організму.

Частий, неконтрольований лікарем, прийом антибактеріальних препаратів становив відповідно групового розподілу становив 54,6 %, 68,8 %, 61,5 % та 15,6 %. Застосування лікарських засобів інших груп (ферменти, антигістамінні, біологічні добавки та інші) по групах виявлено у 45,4 %, 59,4 %, 50,0 %, 28,1 % обстежених підлітків з достовірним переважанням у I – III групах, серед хворих з ХГД, асоційованими з інфекційним фактором ($p < 0,05$).

Захворювання серцево-судинної системи представлені в основному синдромом вегетативної дисфункції (ВД) – 95,5 %, 90,6 %, 74,0 %, 86,4 %. Аналіз сучасної літератури останніх років свідчить про роль ВД, стресогенних чинників, порушення в емоційній і психічній сферах у прогресуванні і хронізації патології ГДЗ [19, 20, 24]. Аналіз ЕКГ у остежених пацієнтів виявив синусову брадикардію у 26,4 %, синусову тахікардію у 24,2 %, синусову аритмію у 16,4 % хворих. Порушення процесів реполяризації у 74,9 % підлітків.

Захворювання нервової системи (черепно-мозкова травма, мінімальну мозкову дисфункцію, лікворо-динамічні порушення, нейрогенний сечовий міхур, анорексія) мали місце у 4,4 %, 28,1 %, 33,3 %, 12,5 % обстежених з достовірним переважанням у пацієнтів із ознаками ХК ($p < 0,05$) і є однією з вагомих причин формування моторно-евакуаторних порушень ТТ.

Захворювання шкіри та її придатків (атопічний дерматит, акне, фурункульоз) достовірно переважають в II (40,6 %) і III (43, %) групах, тобто у пацієнтів із ХК ($p < 0,05$). Одним з клінічних проявів ХК при ХГД були зміни шкіри і СО, адже пошкодження цілісності шкірних покривів стають сприятливим фактором інфікування грибами. Взаємозв'язок між харчовою алергією і дерматитом є прикладом полімобізму. Прорушення моторики затримує елімінацію мікроорганізмів і алергенів, що збільшує час и площу безпосереднього контакту із СО ТТ і полегшує penetрацію епітелію для грибів. [19, 20, 49, 65 84]. За літературними даними [102] у дітей із атопічним дерматитом у 75 % випадків діагностується органічна патологія верхніх відділів травного тракту, серед них ХГД – 52,5 %.

Захворювання сечостатевої системи (цистит, пієлонефрит) в анамнезі пацієнтів з ХГД відмічено у 22,7 %, 9,4 %, 21,8 %, 6,3 % обстежених. Дисметаболична нефропатія мала місце у 41,2 %, 42,1 %, 38,2 %, 37,6 % хворих.

Гінекологічні захворювання (порушення менструального циклу, запалення яєчників, фолікулярні кисти яєчників) виявлені у 13,6 %, 6,3 %, 19,2 %, 12,5 % дівчат підліткового віку. У 1 пацієнтки була діагностована вагітність 16 тижнів, яка перебігала на фоні загострення ХГД.

Ендокринологічні зміни у обстежених підлітків виявлені в 31,8 %, 43,7 %, 53,8 %, 21,8 %, в тому числі, щитовидної залози, що відповідає літературним даним про тісний зв'язок органів ТТ і ЩЗ [88]. Важливою ланкою патогенезу ХГД є нейроімунно-ендокринна недостатність – послідовні порушення діяльності регуляторних структур ТТ, які у разі формування стійкої дисфункції регуляції є основною причиною хронічного та рецидивуючого перебігу захворювання та мають вплив на чутливість організму до інфекцій. Гастроінтестинальні гормони регулюють моторику, трофіку, секрецію, впливаючі на обмін речовин, що має вплив на діяльність інших ендокринних систем. Крім того гормони ЩЗ стимулюють К- і НК-клітини і є універсальним імуномодулятором [60, 82, 88].

Перенасені інфекційні захворювання (вітряна віспа, скарлатина, кашлюк, герпетична інфекція, туберкульозне інфікування) були виявлені у 72,7 %, 56,3 %, 44,9 %, 37,9 % хворих I –IV груп. Згідно літературних даних імунна система СОТТ реагує на дію різноманітних антигенів, що впливає на склад кишкового мікробіому і його захисні властивості і може мати значення у формуванні хронічних інфекційних уражень організму патології [18, 22, 23, 50, 65].

У 22,7 %, 53,1 %, 52,6 %, 37,5 % у обстежених підлітків виявлені паразитози з достовірним переваженням у пацієнтів з наявним ЖК. Відомо, що паразитози можуть відігравати важливу роль у зниженні імунологічної реактивності організму і порушенні моторної функції ТТ, сприяти розвитку і підтриманню запалення, оскільки вони є джерелом алергії, токсичних метаболітів і продуктів розпаду [39, 64].

ХГД є поліетіологічним і мультифакторіальним захворюванням. Вплив на організм ендогенних та екзогенних факторів спричинює порушення балансу між захисними чинниками і факторами агресії у відношенні СОШ і ДПК. Порушення мікробіому є умови, коли мікроорганізм може проявити свою патологічні властивості на фоні зниженої антиінфекційної резистентності організму. На тлі означених факторів реалізується спадкова схильність до

розвитку цього екозалежного соматичного захворювання Комбінація і взаємозв'язок вказаних факторів потребує своєчасного їх виявлення та попередження у дитячому і, особливо, підлітковому віці, зокрема, на фоні інфікування Н.р. і грибами роду Кандида. Мультифакторність формування, синтропізм і поліморбізм, що супроводжують перебіг ХГД, анатомо-фізіологічні і функціональні особливості пубертатного періоду, в значній мірі ускладнює вивчення значимості ролі окремих факторів ризику (ФР) розвитку захворювання. Нами проведено багатокомпонентний аналіз анамнестичних даних життя, розвитку дитини, перенесених захворювань з метою виявлення із множини загальновідомих ФР тих, комбінації яких є статистично значимими для формування ХГД саме у підлітків.

Проведене дослідження кількісної і якісної характеристики даних для оцінки їх ролі у розвитку захворювання і прогнозування вірогідності виникнення множинних деструктивних уражень СОШ і ДПК та гіпоацидного стану шлунку у підлітковому віці.

Взаємозв'язок кількості виявлених ФР у кожного підлітка із наявністю гіпоацидного стану шлунку при ХГД показано на рисунку 4.1.1.

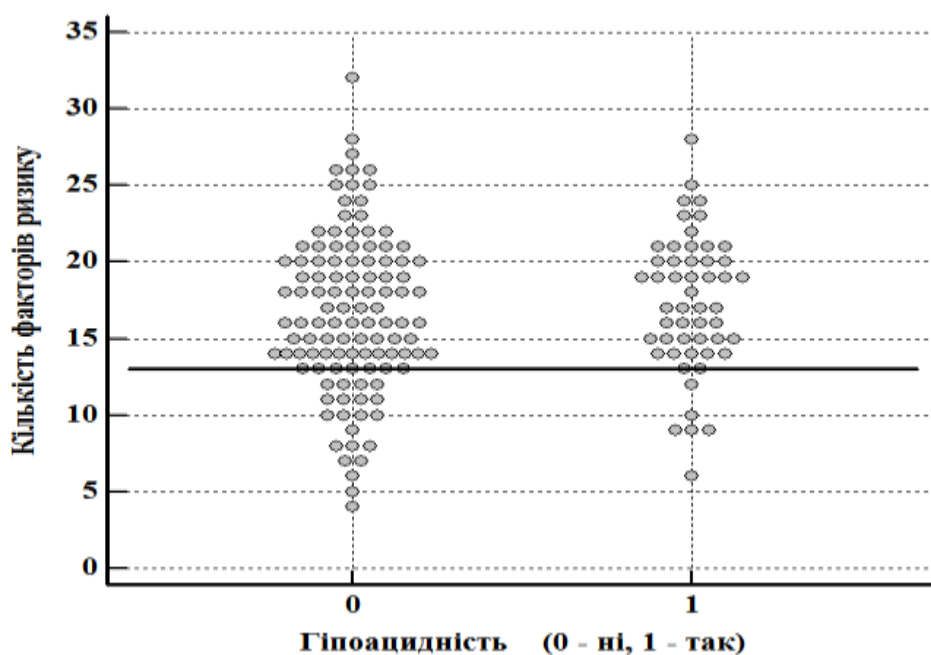


Рис. 4.1.1 Розподіл обстежених підлітків із ХГД за кількістю статистично значимих ФР при наявності гіпоацидності шлунку.

Як видно у обстежених пацієнтів при збільшенні кількості ФР зростає

частота виявлення гіпоацидності шлунку. Пороговим рівнем для суттєвого підвищення частоти виявлення гіпоацидності шлунку є наявність більше 13 ФР.

Взаємозв'язок кількості виявлених ФР у кожного підлітка із наявністю множинних ерозій в СОШ і ДПК при ХГД показано на рисунку 4.1.2. Де у обстежених підлітків досягнення кількості ФР порогового рівня 11 є вірогідним для появи множинних ерозій СОШ і СО ДПК.

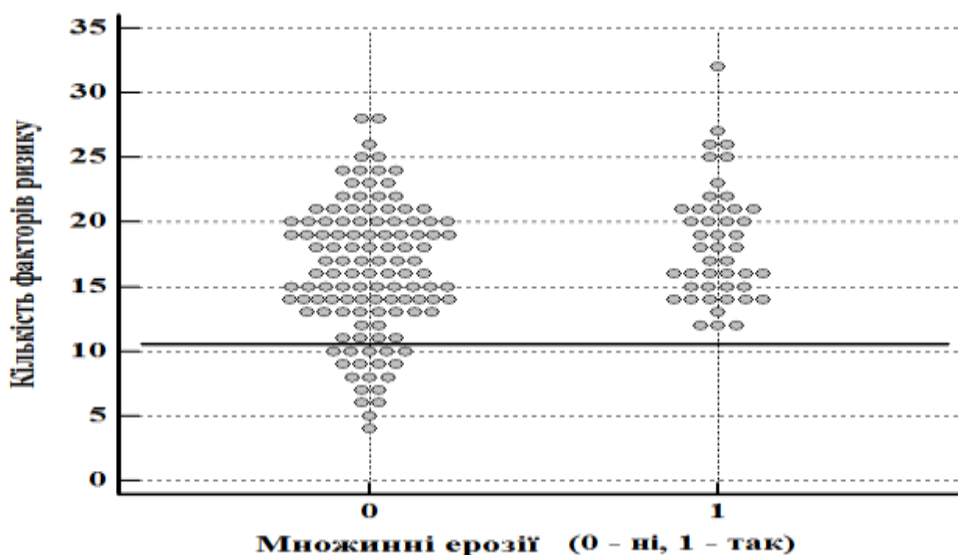


Рис. 4.1.2. Розподіл підлітків із ХГД за кількістю статистично значимих ФР і наявністю множинних ерозивних змін СОШ і СО ДПК

Базуючись на узагальненій характеристиці залежності зростання частоти виявлення гіпоацидності шлунку та множинних ерозій в СОШ і СО ДПК від сукупності наявних ФР у кожного підлітка (значимий пороговий рівень від 11 до 13 і вище), нами здійснена процедура математичного моделювання імовірності розвитку гіпоацидності шлунку та формування деструктивних форм захворювання у підлітків. Статистичний аналіз базувався на персоніфікованих анамнестичних характеристиках обстежених пацієнтів.

Для даного аналізу використано метод логістичної регресії, що дозволяє визначити імовірність розвитку гіпоацидності шлунку та вірогідності формування множинних ерозій при ХГД відповідно кількості наявних ФР.

Розраховані рівняння логістичної регресії мають наступний вигляд:
Для математичної моделі розвитку множинних ерозій при ХГД:

$$Y = -2,52 + 0,091 * X.$$

Для прогнозування формування гіпоацидності:

$$Y = -1,19 + 0,025 * X.$$

де X – кількість виявлених ФР

Імовірність розвитку відповідної патології визначається за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де e – основа натурального логарифма (2,72).

Підставляючи в рівняння логістичної регресії відповідну кількість ФР, ми можемо визначити імовірності розвитку гіпоацидності шлунку при ХГД у підлітків чи формування множинних ерозій СОШ і СО ДПК. Так, при наявності 15 ФР імовірність розвитку гіпоацидності шлунку складає 12,8 %, а множинних ерозій СОШ і СО ДПК – 25,9 %. Моделювання зростання ймовірності розвитку патології при збільшенні кількості ФР показано на рисунку 4.1.3.

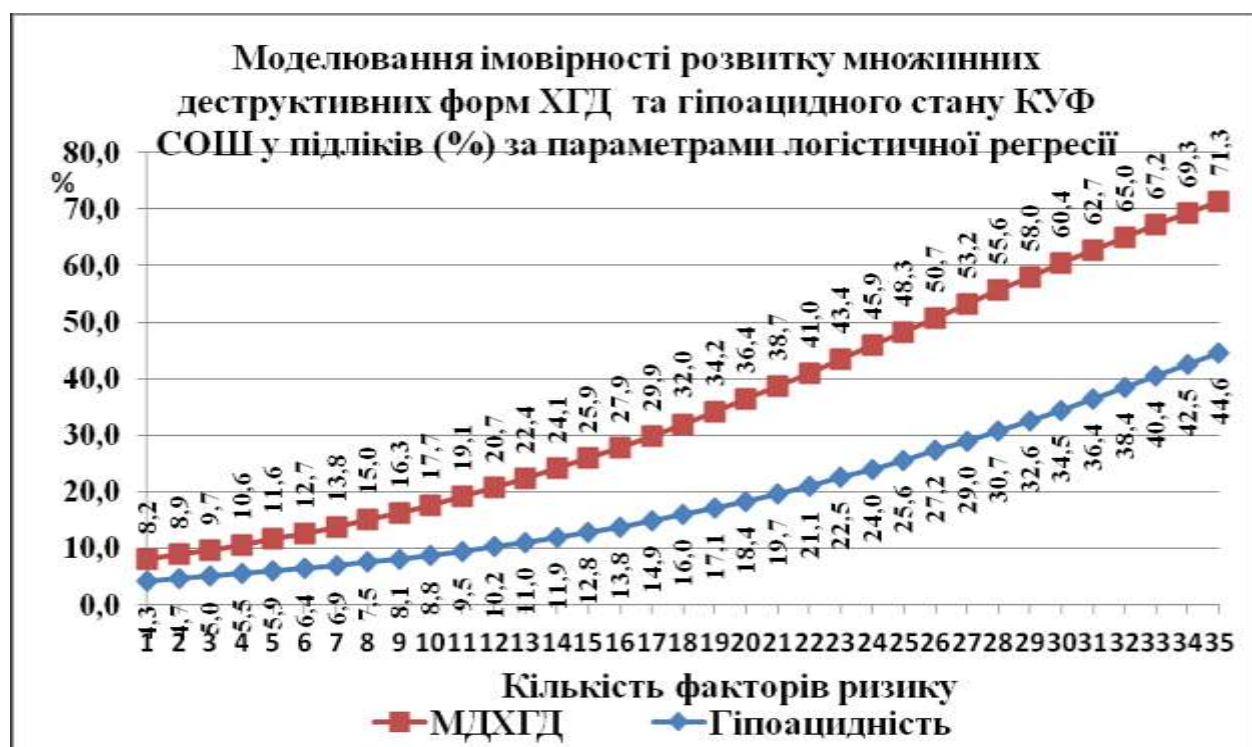


Рис.4.1.3. Імовірність розвитку множинних ерозивних уражень СОШ і СО ДПК та гіпоацидного стану шлунку при ХГД у обстежених підлітків за параметрами логістичної регресії.

Оцінка статистичної значимості для моделі прогнозування розвитку множинних ерозій СОШ і СО ДПК при ХГД у підлітків складає $W = 6,04$ ($p =$

0,014). Статистична значимість математичної моделі прогнозування розвитку гіпоацидності шлунку при ХГД у підлітків складає $W = 9,03$ ($p = 0,032$).

Співвідношення частоти виявлення множинних ерозій СОШ і СО ДПК при ХГД і недеструктивних змін (серед всіх ХГД у підлітків) залежно від кількості ФР показано на рисунку у додатку Д.

Перелік статистично значущих ФР формування ерозивних уражень СОШ і СО ДПК при ХГД у підлітків наведені в табл.4.1.4 і 4.1.5.

Зважаючи на обмеженість практичного використання популяційних моделей прогнозування, проведено подальший розрахунок та розроблено математичну модель, що ґрунтується на персоніфікованому підході та визначенні суми статистично значимих прогностичних коефіцієнтів.

Розроблена математична модель включає сумарну оцінку прогностичних коефіцієнтів з урахуванням факту наявності (+) чи відсутності (-) досліджуваних факторів з використанням наступної формули:

$$\Sigma ПК = ПК1 + ПК2 + \dots ПКn.$$

$$\Sigma ПК = 5,2 + 5,8 - 1,2 + 2,6 - 5,7 \dots$$

Прогностичні коефіцієнти розвитку множинних ерозивних уражень СОШ і СО ДПК при ХГД у підлітків наведено в табл.4.1.6. Прогностичні коефіцієнти розвитку прогнозування гіпоацидного стану шлунку при ХГД у підлітків наведено в табл.4.1.7.

Таблиця. 4.1.4.

Статистично значимі фактори ризику формування множинних ерозій СОШ і ДПК у підлітків із ХГД

Фактор	OR	P
наявність Н.р.	5,9	0,0001
наявність Candida	4,8	0,008
обтяжена спадковість по ХГД	2,5	0,009
обтяжена спадковість по ВХ шлунку і ДПК	2,5	0,02
обтяжена спадковість по онкологічній патології ТТ	11,8	0,02
патологічний перебіг вагітності у матері	2,5	0,009
кандидоз СО під час вагітності у матері	2,5	0,022

продовження табл. 4.1.4

1	2	3
пологи 2 і більше	2,4	0,015
пневмонія більше 2 раз за життя	4,1	0,003
гострий бронхіт більше 2 разів на рік за останні 3 роки, рекурентні ГРЗ	2,6	0,018
хронічний тонзиліт, риносинусит	3,04	0,008
антибактеріальна терапія (більше 10 раз за життя)	2,7	0,006
метаболичні зміни міокарда, ПМК, аберантні хорди	3,04	0,027
дефіцитні анемії за останні 3 роки	7,8	0,001
сколіоз, кіфоз, порушення постави	2,4	0,016
розлади вегетативної нервової системи	2,8	0,007
дисметаболичні нефропатії	2,7	0,023
вітряна віспа	2,5	0,011
функціональні порушення жовчного міхура, сфінктера Одді	2,8	0,022
множинний карієс зубів, аномалія положення зубів і прикусу	2,5	0,009

Таблиця. 4.1.5.

Статистично значимі фактори ризику формування гіпоацидного стану шлунку у підлітків із ХГД

Фактор	OR	P
стать жіноча	2,6	0,012
наявність Н.р.	2,5	0,021
ХК ВВТТ	2,7	0,017
обтяжена спадковість по ЦД	4,2	0,015
надмірна, або недостатня вага при народженні	3,0	0,066
перинатальна патологія	6,9	0,005
кандидоз СО під час вагітності	3,8	0,002
гіпербілірубінемія новонародженого	3,4	0,001
стоматит (молочниця) у новонародженого	3,5	0,009
колька новонародженого	2,6	0,009
пневмонія більше 2 раз за життя	6,35	0,003
антибактеріальна терапія (більше 10 раз за життя)	2,8	0,006
патологія щитоподібної залози	2,5	0,033
знижена толерантність до глюкози	3,8	0,009
сколіоз, кіфоз, порушення постави	2,4	0,016
розлади вегетативної нервової системи	3,2	0,005
дерматити різної етіології	2,7	0,011
функціональні порушення жовчного міхура, сфінктера Одді	2,9	0,005

Модель оцінки клініко-анамнестичних факторів для прогнозування розвитку множинних ерозивних уражень СОШ і СО ДПК при ХГД у підлітків (прогностичні коефіцієнти та коефіцієнти інформативності ознак)

Ознака		Показники і значення	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Коефіцієнт інформативності (КІ)
1.	наявність Н.р.	Так	5,2	1,4
		Ні	-2,6	
2.	ознаки ХК ВВ ТТ	Так	5,8	0,9
		Ні	-1,4	
4.	обтяжена спадковість по ВХ	Так	2,6	0,4
		Ні	-1,4	
5.	обтяжена спадковість по онкопатології ТТ	Так	4,9	2,9
		Ні	-5,7	
6.	загроза переривання вагітності	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,4	
7.	кандидоз СО під час вагітності	Так	2,6	0,4
		Ні	-1,3	
8.	пологи у матері	2 і більше	2,5	0,4
		Перші	-1,2	
9.	гострий бронхіт більше 2 разів на рік за останні 3 роки	Так	3,0	0,4
		Ні	-1,1	
10.	пневмонія більше 2 разів за життя	Так	3,6	1,0
		Ні	-2,5	
11.	хронічний тонзиліт, риносинусит	Так	3,7	0,5
		Ні	-1,2	
12.	антибактеріальна терапія (більше 10 разів за життя)	Так	3,2	0,4
		Ні	-1,2	
11.	анемія	Так	4,3	2,0
		Ні	-4,3	
14.	сколіоз, кіфоз	Так	2,2	0,4
		Ні	-1,6	
15.	вегетативна дисфункція	Так	2,9	0,5
		Ні	-1,5	
16.	вітряна віспа	Так	2,8	0,4
		Ні	-1,1	
17.	множинний карієс зубів, аномалії положення зубів і прикусу	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,2	

Модель оцінки клініко-анамнестичних факторів для прогнозування гіпоацидного стану шлунку при ХГД у підлітків (прогностичні коефіцієнти та коефіцієнти інформативності ознак)

Ознака		Показники і значення	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Коефіцієнт інформативності (КІ)
1.	гіперпластичні зміни СОШ і СО ДПК	Так	2,4	0,3
		Ні	-1,1	
2.	ерозивний гастрит	Так	6,8	0,6
		Ні	-0,7	
3.	ерозивний дуоденіт	Так	4,5	0,4
		Ні	-0,8	
4.	множинні ерозії	Так	3,7	0,5
		Ні	-1,1	
5.	недеструктивні зміни	Так	3,7	0,4
		Ні	-1,0	
6.	наявність Н,р,	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,3	
7.	ХК ВВТТ	Так	1,2	0,4
		Ні	-3,1	
9.	обтяжена спадковість по онкологічній патології	Так	6,4	0,1
		Ні	-0,2	
10.	обтяжена спадковість по цукровому діабету	Так	5,5	0,4
		Ні	-0,7	
11.	кандидоз СО під час вагітності	Так	4,5	0,7
		Ні	-1,3	
12.	маса тіла при народженні	мала / велика	4,4	0,2
		Норма	-0,5	
13.	кандидоз на першому році життя	Так	4,5	0,5
		Ні	-0,9	
14.	пневмонія більше 2 раз за життя	Так	7,2	0,7
		Ні	-0,9	
15.	патологія щитоподібної залози	Так	6,6	1,4
		Ні	-2,5	
16.	порушення толерантності до глюкози	Так	2,9	1,4
		Ні	-2,5	
17.	вегетативна дисфункція	Так	3,8	0,6
		Ні	-1,3	
18.	захворювання шкіри і її придатків	Так	2,8	0,5
		Ні	-1,5	

Нами проведена клінічна апробація та оцінки ефективності використання створених математичних моделей прогнозу виникнення множинних ерозивних уражень СОШ і СОДПК та розвитку гіпоацидності шлунку у підлітків з ХГД.

Для визначення прогностичної ефективності скринінгової моделі прогнозування розвитку у підлітків при ХГД деструктивних змін СО проведена оцінка у 66 підлітків із ХГД, які мали множинні ерозії та 81 дитина без даних ендоскопічних ознак (серед них 30 практично здорових підлітків, що не мали ознак патології ШКТ). Встановлено, що чутливість даної прогностичної моделі для множинних ерозивних уражень у підлітків із ХГД складає 92,4 % (95 % довірним інтервалом: 83,5 % – 96,7 %), а специфічність – 80,3 % (95 % ДІ: 70,3 – 87,5 %), відповідно інтегральна діагностична точність моделі для прогнозу множинних ерозивних змін становила 85,7 % (95 % ДІ: 79,2 % – 90,5 %).

Для визначення прогностичної ефективності скринінгової моделі прогнозування розвитку у підлітків при ХГД гіпоацидного стану проведена оцінка у 70 підлітків із ХГД, які мали зниження КУФ шлунку та 81 дитина без даних ендоскопічних ознак (серед них 30 практично здорових підлітків, що не мали ознак патології ШКТ). Встановлено, що чутливість даної прогностичної моделі для гіпоацидності шлунку у підлітків із ХГД складає 90,0 % (95 % ДІ: 80,8 % – 95,1 %), а специфічність – 79,0 % (95 % ДІ: 68,9 % – 86,5 %), відповідно інтегральна діагностична точність моделі для прогнозу гіпоацидності становила 84,1 % (95 % ДІ: 77,4 % – 89,1 %).

4.2. Ендоскопічно-морфологічні особливості ХГД у підлітків

Розподіл підлітків за формою ХГД та статтю наведений у табл. 4.2.1. У 72,8 % підлітків I групи при ХГД на тлі хелікобактеріозу виявлені деструктивні ураження СОШ і СО ДПК (табл.4.2.1.), що було у 2,7 рази більше, ніж недеструктивних форм ($p < 0,05$), частота яких не відрізнялась за статтю. У пацієнтів II групи на тлі асоційованого інфікування деструктивні зміни становили 40,6 %, а недеструктивні 59,4 % ($p > 0,05$) без гендерних відмінностей. У III групі достовірно переважають недеструктивні зміни над деструктивними 71,8 % і 28,2 % відповідно ($p < 0,05$).

Розподіл підлітків за статтю у залежності від форми ХГД (n = 164)

Групи пацієнтів	Форма ХГД	Стать		Всього (n = 164) абс. ч. (%)
		дівчата (n = 85) абс. ч. (%)	юнаки (n = 79) абс. ч. (%)	
		I група (n = 22)	недеструктивна	
	деструктивна	8 (36,4)	8 (36,4)	16 (72,8)
II група (n = 32)	недеструктивна	13 (40,6)	6 (18,8)	19 (59,4)
	деструктивна	6 (18,8)	7 (21,9)	13 (40,6)
III група (n = 78)	недеструктивна	31 (39,7) ^^	25 (32,1)	56 (71,8)*
	деструктивна	9 (11,5)	13 (16,7)	22 (28,2)
IV група (n = 32)	недеструктивна	15 (46,9)	16 (50,0)	31 (96,9)
	деструктивна	0 (0) ^^	1 (3,1) ^	1 (3,1)*
Разом (n = 164)	недеструктивна	62 (37,8)	50 (30,5)	112 (68,3)
	деструктивна	23 (14,0) ^^	29 (17,7) ^	52 (31,7)*

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між деструктивними і недеструктивними ХГД; # – між юнаками і дівчатами ^ – у юнаків; ^^ – у дівчат

За статтю серед дівчат переважають недеструктивні ($p < 0,05$), серед юнаків достовірних відмінностей за формою ХГД не виявлено ($p > 0,05$). В IV групі переважають недеструктивні зміни в 31,2 рази ($p < 0,05$), як серед дівчат ($p < 0,05$), так і серед юнаків ($p < 0,05$). За літературними даними [89] частота деструктивних уражень у віці 10-14 років становить 8-10 % до 15-18 років в 2 рази зростає у хлопців і у 1,5 рази у дівчат.

Розподіл хворих в залежності від тривалості захворювання залежно від його типу ХГД наведено в табл. 4.2.2.

При тривалості ХГД до 2 років недеструктивні форми не мають достовірної відмінності серед груп (таблиця 4.2.2.): 4,5 %, 18,8 %, 5,1 %, і 12,5 % відповідно ($p > 0,05$). Виявлені деструктивні зміни не мають також достовірної відмінності серед хворих всіх груп: 9,1 %, 6,2 %, 3,9 %, 0 % відповідно. В IV групі переважають недеструктивні форми без збільшення частоти деструктивних форм із зростанням тривалості ХГД.

В групах інфікованих підлітків відмічена чітка тенденція до зростання частоти деструктивних форм ХГД із зростанням тривалості захворювання більше 2 років: I група – 63,7 %, II група – 34,4 %, III група – 24,3 %.

Таблиця. 4.2.2.

Розподіл обстежених підлітків по тривалості ХГД залежно від його типу (n = 164)

Групи пацієнтів	Форма ХГД	Тривалість захворювання, роки		Всього
		до 2 років	більше 2 років	
		абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
I група (n = 22)	недеструктивна	1 (4,5)	5 (22,7)*	6 (27,2)
	деструктивна	2 (9,1)	14 (63,7)#	16 (72,8)*
II група (n = 32)	недеструктивна	6 (18,8)	13 (40,6)	19 (59,4)
	деструктивна	2 (6,2)	11 (34,4)#	13 (40,6)
III група (n = 78)	недеструктивна	4 (5,1)	52 (66,7)#	56 (71,8)*
	деструктивна	3 (3,9)	19 (24,3)*,#	22 (28,2)
IV група (n = 32)	недеструктивна	4 (12,5)	27 (84,4)#	31 (96,9)
	деструктивна	-	1 (3,1)*	1 (3,1)*
Всього (n = 164)	недеструктивна	15 (9,1)	97 (59,2)#	112 (68,3)
	деструктивна	7 (4,3)	45 (27,4)*	52 (31,7)*

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між деструктивними і недеструктивними ХГД; # – між тривалістю ХГД до 2 і більше 2 років

Вплив тривалості захворювання на форму ХГД надано в таблиці 4.2.3.

Таким чином найвищий показник деструктивних уражень в I групі (72,8 %), що асоційовані із Н.р., що узгоджується з літературними даними [1, 3, 120]. В 31,8 % ерозії поєднані із гіперплазією і в 13,6 % представлені тільки гіперпластичними змінами (табл.4.2.3.). В II групі, де Н.р. присутній в асоціації із *C.andida* ерозії виявлені у 40,6 % хворих, з них в 21,9 % випадках одночасно із гіперпластичними змінами, а у 25,0 % пацієнтів – тільки гіперпластичні зміни (табл.4.2.2.). В III групі, де ХГД поєднується з ХК ТТ ерозивні зміни становлять 28,2 %, із них 9,0 % одночасно із гіперпластичними та 24,4 % тільки гіперпластичні. Отже, гіперплазія СОШ і СО ДПК є при ХГД, які асоційовані із інфекційним фактором – в I групі 45,4 %, в II – 46,9 %, в III – 33,4 %.

Як видно із таблиці 4.2.3. в I групі ерозивні зміни виявлені у 4,5 % пацієнтів при тривалості ХГД до 2 років, більше 2 років – 36,4 % ($p < 0,05$). В II групі ерозивні ХГД при перебігу його до 2 років не були виявлені, а більше 2 років – 18,8 %, в III групі – у 3,8 % і 15,4 % відповідно ($p < 0,05$). Частота

виявлення ерозій у поєднанні із гіперплазією СОШ і СО ДПК достовірно не відрізнялась у групах.

Таблиця. 4.2.3.

Ендоскопічні зміни СОШ у обстежених підлітків з ХГД в залежності від тривалості захворювання (n = 164)

Групи пацієнтів	Тривалість ХГД, роки	Ендоскопічні зміни			
		ерозивні	гіпертрофічні і ерозивні	гіпертрофічні	еритематозні
		абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
I групи (n = 22)	до 2	1 (4,5)*	1 (4,5)	-	1 (4,5)
	більше 2	8 (36,4)	6 (27,3)	3 (13,6)	2 (9,1) ¹
II група (n = 32)	до 2	-	2 (6,25)	2 (6,25)	4 (12,5)
	більше 2	6 (18,8)	5 (15,6)	6 (18,75)	7 (21,9) ²
III група (n = 78)	до 2	3 (3,8)*	-	1 (1,3)*	3 (3,8)*
	більше 2	12 (15,4)	7 (9,0) [^]	18 (23,1) ^{^^}	34(43,6) ^{3,^^^}
IV група (n = 32)	до 2	-	-	-	4 (12,5)*
	більше 2	1 (3,1) ⁴	-	-	27 (84,4) ⁴
Разом (n = 164)	до 2	4 (2,4)*	3 (1,8)*	3 (1,8)*	12 (7,3)*
	більше 2	27 (16,5)	18 (11,0)	27 (16,5)	70 (42,7)

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * між тривалістю ХГД до 2 років і більше 2 років; ¹ – між I і III групою, ² – між II і IV групою, ³ – між III і IV групою, ⁴ – між I і IV групою, [^] – між поєднанням ерозій і гіперплазії та гіперпластичними змінами, ^{^^} – гіперпластичними і еритематозними змінами, ^{^^^} – поєднанням ерозій і гіперплазії і еритематозними змінами

Гіперпластична форма ХГД при його тривалості до 2 років в III групі становила 1,3 %, більше 2 років – 23,1 % ($p < 0,05$). Еритематозні запальні зміни мали достовірні відмінності при тривалості ХГД більше 2 років в I групі (9,1 %), в III – 43,6 % ($p < 0,05$); в IV групі показник становив 84,4 %, що достовірно більше, ніж в I (9,1 %), II (21,9 %) і III групах (43,6 %) ($p < 0,05$). Таким чином, із збільшенням тривалості захворювання, в I групі при ХГД, асоційованому із Н.р. достовірно збільшується частота ерозивних уражень у III групі ХГД із ХК ТТ достовірно зростає частота ерозивних, гіперпластичних і еритематозних змін, у IV групі, які не були інфікованими тропними до СО ТТ мікроорганізмами, достовірно зростала частота еритематозних змін, були відсутності гіперпластичні зміни і виявлені поодинокі ерозій лише у 1 (3,1 %) пацієнта.

Отже, із збільшенням тривалості захворювання у підлітків, достовірно зростає частота виявлення ерозивних, гіпертрофічних змін СОШ та їх поєднання. Однак, визначено певні особливості, які залежні від наявності інфікованості. У групі підлітків з Н.р.-асоційованим ХГД без кандидозу, у групі ХГД Н.р.-асоційованого з проявами ХК ВВТТ та в групі пацієнтів з ХГД без Н.р. з ознаками ХК ВВТТ переважають ерозивні та гіпертрофічні зміни СОШ і СО ДПК в порівнянні із групою неінфікованих підлітків, які не мають згаданих деструктивних змін. У хворих III групи з ХГД на тлі ХК, без інфікування Н.р., виявлено достовірно більшу кількість ерозивних та гіпертрофічних ендоскопічних змін, порівнянно з групою не інфікованих підлітків, де переважають еритематозні зміни СОШ. Вказане підтверджує думку щодо негативного впливу інфекційних факторів на стан шлунку та ДПК.

Таким чином, ерозивні і гіперпластичні форми ХГД виявлені в групах підлітків за наявності інфікування мікроорганізмами, тропними до СО ТТ. В групі підлітків, які не були інфікованими Н.р. і *C.albicans* гіперпластичні зміни не діагностувались взагалі, а ерозії виявлені лише в одному випадку. Вказане свідчить, що наявність інфекційних чинників та тривалість їх персистенції на СО ТТ більше 2 років обумовлює характер патологічних змін. За даними літератури [19, 20, 23, 120] саме деструктивні форми ХГД у дітей пов'язані із наявністю інфікування мікроорганізмами, тропними до СО ТТ. Поєднання ерозій із гіпертрофічними змінами найчастіше притаманні ХГД, асоційованим з Н.р. і *Candida*.

На перший погляд помітна достовірна перевага недеструктивних форм ХГД у підлітків. Однак при вивченні тяжкості ерозивних уражень за локалізацією і за розповсюдженістю виявлені певні особливості в групах у обстежених підлітків із ХГД. У підлітків із деструктивним типом ХГД виявлені як поодинокі, так і множинні ерозивні ураження (табл. 4.2.4.). Локалізація ерозивних змін в СОШ і СО ДПК у підлітків з ХГД представлена в таблиці 4.2.5.

Розповсюдженість ерозивних змін на СОШ і СО ДПК у обстежених підлітків із деструктивним типом ХГД (n = 52)

Групи пацієнтів	Ерозивні ураження СОШ і ДПК					
	Поодинокі			множинні		
	дівчата	юнаки	всього	дівчата	юнаки	всього
	абс. чис. (%)	абс.чис. (%)	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)
I група (n = 16)	-	-	-	8 (50,0)	8 (50,0)	16 (100,0)
II група (n = 13)	-	-	-	6 (46,2)	7(53,8)	13 (100,0)
III група (n = 22)	2 (9,1)	3 (13,6)	5 (22,7)	7 (31,8)	10 (45,5)	17 (77,3)*
IV група (n = 1)	1 (100,0)	-	1 (100,0)	-	-	-
разом (n = 52)	3 (5,8)	3 (5,8)	6 (11,5)	21 (40,4)	25 (48,1)	46 (88,5)*

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між пацієнтами з поодинокими і множинними ерозіями СОШ і ДПК

Таблиця. 4.2.5.

Локалізація ерозій в СОШ і СО ДПК у підлітків із ХГД (n = 52)

Групи пацієнтів	Розповсюдженість ерозивних змін СОШ і СОДПК					Всього
	антрум	тіло шлунку	СОШ	СО ДПК	СОШ і СО ДПК	
	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
I група (n = 16)	1 (6,3)	1 (6,3)	2 (12,5)	11(68,8) ^{2,5,7}	1 (6,3) ^{6,8}	16 (30,8)*
II група (n = 13)	-	-	3 (23,1)	6 (46,1)	4 (30,8)	13 (25,0)**
III група (n = 22)	1 (4,5)	-	5 (22,7)	11 (50,0) ²	5 (22,7)	22 (42,3) [#]
IV група (n = 1)	-	-	-	1 (100)	-	1 (1,9)
разом (n = 52)	2 (3,8) ¹	1 (1,9)	10(19,2) ⁴	29 (55,8) ^{2,5,7}	10(19,2) ^{3,6,8}	52 (100,0)

Примітка: ¹ – різниця достовірна ($p < 0,05$) між антральним відділом і СО всього шлунку; ² – між антральним відділом шлунку і ДПК; ³ – між антральним відділом шлунку і СОШ із СО ДПК; ⁴ – між тілом шлунку і СОШ; ⁵ – між тілом шлунку і ДПК; ⁶ – між тілом і СОШ із СО ДПК; ⁷ – між СОШ і СО ДПК; ⁸ – між СО ДПК і СОШ з ДПК; * – між I і IV; ** – між II і IV; # – між III і IV

Як видно із таблиці 4.2.5. ерозії, що локалізовані в антральному відділі шлунку спостерігались у 6,3 %, 0 %, 4,5 % і 0 % хворих відповідно групового розподілу. Деструктивні зміни в тілі шлунку виявлено у одного пацієнта, що становить 6,3 % із групи підлітків з Н.р.–асоційованим ХГД без ознак ХК. Ерозивний пангастрит виявлений по групах в 12,5 %, 23,1 %, 22,7 % і 0 % відповідно. Ерозії в СО ДПК в I групі виявлені у 68,8 %, в II – 46,1 %, в III – 50,0 % і в IV групі лише у 1 підлітка. Ерозії в СОШ і СО ДПК у групах виявлені відповідно у 6,3 %, 30,8 %, 22,7 % пацієнтів I – III груп відповідно.

Всі виявлені деструктивні зміни СОШ і СО ДПК групах обстежених підлітків розподілились таким чином, в I групі – 30,8 %, в II групі – 25 %, в III групі – 42,3 %, в IV групі – 1,9 %. Отримані результати свідчать про те, що ерозивні ураження СОШ і СО ДПК, в тому числі і розповсюджені форми пов'язані із інфікуванням Н.р., грибами, як у вигляді моноінфікування, так і в асоціації. Отже, при наявності асоційованого хелікобактерно-кандидозного інфікування ерозії СО тіла шлунку виявляються достовірно частіше, що, можливо, є ознакою потенціювання впливу асоціації інфекційних факторів і співпадає з даними літератури [19, 20, 21, 22, 23].

Вказане також може бути наслідком нераціонального використання антибіотиків або результатом неуспішної ерадикації Н.р., що супроводжується феноменом його транслокації– поширенням запалення і розповсюдженням мікроба в тіло шлунка [146, 147, 148].

Під час проведення ФЕГДС за наявності ендоскопічних змін СО гастродуоденальної зони, проводився забір гастробіоптатів із антрального відділу і тіла шлунку у 67 підлітків, серед яких було 33 дівчини (49,2 %) і 34 юнаки (50,8 %) – в I групі у 10 (45,5 %) підлітків з ХГД, який асоційований із Н.р., в II групі (ХГД, асоційований із Н.р. на фоні ХК) – 17 (53,1 %), в III групі (ХК без Н.р.-інфікування) – 30 (38,5 %), в IV групі (ХГД, не пов'язаний із інфекційним фактором) у 10 (31,2 %) хворих (табл.4.2.6.).

Розподіл підлітків за формою ХГД наведений в таблиці 4.2.6.

Розподіл підлітків за формою ХГД (n = 67)

Групи пацієнтів	ФЕГДС, біопсія	ХГД із деструктивними змінами	ХГД без деструктивних змін
	абс.ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
I група (n = 22)	10 (45,4)	8 (80,0)	2 (20,0)*
II група (n = 32)	17 (53,1)	8 (47,1)	9 (52,9)
III група (n = 78)	30 (38,5)	9 (30,0)*	21 (70,0)
IV група (n = 32)	10 (31,2)	1 (10,0)	9 (90,0)
Всього (n = 164)	67 (40,8)	26 (37,3)*	41 (62,7)

Примітка:* – різниця достовірна ($p < 0,05$) між деструктивним і недеструктивними змінами

При морфологічному вивченні СОШ у I групі у 80,0 % обстежених переважали деструктивні зміни ($p < 0,05$), у II групі – у 47,1 %, в III групі – у 30,0 % ($p < 0,05$) (табл.4.2.6.). IV група характеризувалась переважно недеструктивними змінами 90,0 % ($p < 0,05$), лише у одного пацієнта (10,0 %) виявлені поодинокі ерозії ДПК.

Дані ендоскопічних та морфологічні зміни СОШ і СО ДПК у обстежених підлітків наведено в табл. 4.2.7.

Таблиця 4.2.7.

Ендоскопічні (n = 164) та морфологічні зміни (n = 67) СОШ і СО ДПК у підлітків з ХГД

Групи	метод дослідження (морфологічний / ендоскопічний) та зміни	ерозивні форми ХГД	гіперпластичні форми ХГД	атрофічні зміни СОШ
		абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
I	морфологічні (n = 10)	8 (80,0)	2 (20,0)*	1 (10,0)
	ендоскопічні (n = 22)	16 (72,8)	3 (13,6)*	-
II	морфологічні (n = 17)	8 (47,1)	9 (52,9)	3 (17,6)
	ендоскопічні (n = 32)	13 (40,6)	8 (25,0)	1 (3,1)
III	морфологічні (n = 30)	9 (30,0)	14 (46,7)	2 (6,7)
	ендоскопічні (n = 78)	22 (28,2)	19 (24,4)	1 (1,3)
IV	морфологічні (n = 10)	1 (10,0)	-	-
	ендоскопічні (n = 32)	1 (3,1)	-	-
Всього	морфологічні (n = 67)	26 (38,8)	25 (37,3)**	6 (9,0)**
	ендоскопічні (n = 164)	52 (31,7)	30 (18,3)*	2 (1,2)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між ерозивною і гіперпластичною формою; ** – між результатами ендоскопічних і морфологічних досліджень

Як видно із табл. 4.2.7. в I групі пацієнтів переважають ерозивні форми ураження СОШ, які за результатами морфологічного дослідження становлять 80,0 % ($p < 0,05$), в той час як при ендоскопії вони виявлені в 72,8 % ($p < 0,05$). Вказане свідчить про більшу об'єктивність морфологічного дослідження та підтверджує точку зору щодо доцільності морфологічної верифікації діагнозу ХГД. Ознаки вогнищевої атрофії СОШ виявлені морфологічно у 10,0 % обстежених, яким ендоскопічно вони не були підтверджені. У II і III групах достовірних відмінностей між ерозивними і гіперпластичними змінами не було.

Атрофічні зміни були діагностовано, як ендоскопічно, так і морфологічно. В IV групі пацієнтів ендоскопічно були виявлені ерозивні зміни у вигляді поодиноких ерозій у одному випадку і підтверджені морфологічно. Всього при діагностиці гіперпластичних змін морфологічні ознаки виявлені у 37,3 %, в той час, як ендоскопічні – лише у 18,3 % ($p < 0,05$).

Вогнищеву атрофію СОШ діагностовано гістологічно у 9,0 % обстежених, тоді як ендоскопічно – лише у 1,2 % ($p < 0,05$). Отже, сучасна ендоскопічна діагностика дозволяє попередньо встановлювати діагноз ХГД у підлітків, однак гістологічне дослідження розширює можливості оцінки ступеню активності та типу патологічних змін СОШ і верифікації морфологічного діагнозу хронічного запалення.

Так, за даними ендоскопії (табл.4.2.8.) у 7 (10,4 %) підлітків були виявлені ерозивні зміни в шлунку, які обмежувались антральним відділом у 2 (3,0 %) у I групі – 1 (10,0 %) і III групі – 1 (3,3 %) або розповсюджувались на слизову оболонку тіла шлунку у 5 (7,5 %) у I групі 2 (20,0 %), у II групі 2 (11,8 %), у III групі 1 (3,3 %). Ерозивний дуоденіт був виявлений у 12 хворих (17,9 %) ($p < 0,05$) у I групі 4 (40 %), у II групі 3 (17,6 %), у III групі 4 (13,3 %), у IV групі 1 (10,0 %), Ерозивний гастродуоденіт у 7 (10,4 %) підлітків у I групі 1 (10,0 %), у II групі 3 (17,6 %), у III групі 3 (10 %). Гіперпластичні зміни в межах антруму у I групі 1 (10,0 %), у II групі 4 (23,5 %), у III групі 4 (13,3 %) пангастрит у I групі – 1 (10,0 %), у II групі – 4 (23,5 %) у III групі – 8 (26,7 %). Еритематозні зміни – у 42 (62,7 %) дітей у I групі – 2 (20 %) СОШ і СОДПК, у II групі –

Таблиця 4.2.8

Морфологічна характеристика біоптатів СОШ і ДПК при ХГД у обстежених підлітків (n = 67)

Групи	Локалізація ерозивних змін шлунку і ДПК					Локалізація гіперпластичних змін		Локалізація поверхневих змін				Атрофія	Поліп
	анtrum	тіло шлунку	пан гастрит	ДПК	СОШ і ДПК	анtrum	пан гастрит	анtrum	пан гастрит	ДПК	СОШ і ДПК		
	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)		
I група (n = 10)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	-	-	-	2 (20,0)	-	-
II група (n = 17)	-	-	2 (11,8)	3 (17,6)	3 (17,6)	4 (23,5)	4 (23,5)	-	1 (11,8)	-	8 (47,1)	1 (5,9)	1 (5,9)
III група (n = 30)	1(3,3)	-	1 (3,3)	4 (13,3)	3 (10,0)	4 (13,3)	8 (26,7)	1 (3,3)	-	6 (20,0)	14 (46,7)	1 (3,3)	2 (6,7)
IV група (n = 10)	-	-	-	1 (10,0)	-	-	-	-	-	-	9 (90,0)	-	-
Разом (n = 67)	2 (3,0)	1 (1,5)	4 (6,0)	12 (17,9)	7 (10,4)	9 (13,4)	13 (19,4)	1 (1,5)	1 (1,5)	6 (9,0)	33 (49,2)	2 (3,0)	3 (4,5)

Примітки: ¹ – різниця достовірна (p < 0,05) між антральним відділом і пангастритом; ² – між антральним відділом і ДПК; ³ – між антральним відділом і СОШ і ДПК; ⁴ – між тілом і пангастритом; ⁵ – між тілом і ДПК; ⁶ – між тілом і СОШ з ДПК; ⁷ – між пангастритом і ДПК; ⁸ – між ДПК і СОШ з ДПК; * - між I і IV; ** - між II і IV; # - між III і IV.

пангастрит у 1 (11,8 %) і 8 (47,1) СОШ і СОДПК, у III групі у антрумі 1 (3,3 %), у ДПК 6 (20 %), СОШ і СОДПК – у 14 (46,7 %) підлітків. В IV групі, де відсутній інфекційний фактор, еритематозні ендоскопічні зміни у 9 (90,0 %) підлітків у СОШ і ДПК (табл.4.2.8.).

Таким чином, в групах підлітків із ХГД, асоційованих із Н.р. при ХК були виявлені одночасно ерозивні і гіперпластичні зміни, тоді як в групі без асоціації із інфекційним фактором такі зміни були відсутні. Вказане може свідчити про значну роль інфекційного фактору (як окремого мікроорганізму, так і їх асоціації) в розвитку деструктивних і розповсюджених змін при ХГД. Ерозивні зміни СО при ХГД, асоційованих із Н.р., представлені переважно дуоденітом. У групі дітей з комбінацією інфекційних факторів – у вигляді розповсюджених форм на СОШ і СО ДПК, що свідчить про потенціуючу дію патогенів. Ендоскопічні ознаки атрофії СОШ виявлені в групах за наявності ХК. Так, в II групі – у 1 (5,9 %), в III – у 1 (3,3 %), поліпи – в II групі у 1 (5,9 %) і в III групі – у 2 (6,7 %). Вище наведене може свідчити про роль інфекційного фактору в розвитку атрофічних і гіперпластичних змін, як окремого мікроорганізму, так і їх асоціації, оскільки за відсутності інфекційного фактору ендоскопічні зміни СО виявлені не були.

Розподіл взятих біопсій у підлітків під час ФГДС за формою ХГД і статтю наведено в таблиці 4.2.9. Достовірно переважають ерозивні зміни в I групі серед дівчат, де показник становить 60 %, в порівнянні з III групою, де показник становить 10 % ($p < 0,05$). У юнаків IV групи еритематозні зміни були виявлені у 60 % спостережень, в той час як в I групі показник склав лише 10,0 % ($p < 0,05$). Була проведена гістологічна та імуногістохімічна (ІГХ) характеристика гастробіоптатів груп підлітків із ХГД з метою вивчення змін СОШ і оцінки особливостей патологічного процесу.

При гістологічному дослідженні слизової оболонки у хворих з ХГД виявлені: клітинна інфільтрація і набряк власної пластинки, повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла, що є ознаками загострення хронічного запалення. На сьогодні вважається, що в нормі СОШ містить не більше 2-5 лімфоцитів та 2-3

Таблиця 4.2.9

**Морфологічна характеристика біоптатів СОШ і ДПК при різних формах ХГД залежно від статі підлітків
(n = 67)**

Групи	Ерозивні форми ХГД		Еритематозні форми ХГД		Гіперпластичні форми ХГД		Атрофічні зміни	
	дівчата	юнаки	дівчата	юнаки	юнаки	дівчата	юнаки	дівчата
	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)	аб. ч. (%)
I група (n=10)	6 (60,0)	2 (20,0)	1(10,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	-	-
II група (n=17)	3 (17,6)	5 (29,4)	5 (29,4)	4 (23,5)	4 (23,5)	3 (17,6)		1 (5,9)
III група (n=30)	3 (10,0)*	6 (20,0)	11 (36,7)	10 (33,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	1 (3,3)	
IV група (n=10)	-	-	4 (40,0)	6 (60,0)**	-	-	-	-
Всього (n=67)	12 (17,9)	13 (19,4)	21 (31,3)	21 (31,3)	10 (14,9)	9 (13,4)	1 (1,5)	1 (1,5)

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між ерозивними змінами у дівчат I і III груп; ** – між ерозивними змінами серед юнаків I і IV груп.

макрофаги в одному валику. Наявність навіть 1-2 плазмоцитів в полі зору вже свідчить про хронічне запалення. Визначення ступеня виразності запального процесу в шлунку проводилось за гістологічними ознаками напівкількісним методом [15] з оцінкою кількості мононуклеарів, що інфільтрують СО. Активність запалення оцінювалась за ступенем виразності запальної інфільтрації епітелію МЕЛ і власної пластинки слизової оболонки з підрахунком кількості запальних клітин – лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів, ПЯЛ.

Дані щодо інфільтрації СОШ лейкоцитами і ПЯЛ у обстежених підлітків із ХГД надано в табл. 4.2.10.

Таблиця. 4.2.10.

**Клітинна інфільтрація власної пластинки і епітелію СОШ у
обстежених підлітків із ХГД (n = 67)**

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 17)	III група (n = 30)	IV група (n = 10)
	$M_1 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_3 \pm m$	$M_4 \pm m$
Лейкоцити, клітин	$30,2 \pm 9,6$	$33,9 \pm 9,8$	$31,8 \pm 7,5$	$17,5 \pm 7,8$
ПЯЛ, клітин	$2,4 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,8$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$)

Як видно із табл. 4.2.10. кількісна оцінка ступеню клітинної інфільтрації власної пластинки СО шлунку з домішкою ПЯЛ, (наявність яких в клітинному інфільтраті є проявом хронічного запалення СОШ в періоді активності), показала, що її показники не мають достовірних відмінностей між групами за наявністю інфекційного фактору і при його відсутності у обстежених підлітків. Вираженість запального процесу, відповідає періоду клінічного загострення і даним загострення при ендоскопічному обстеженні.

Хронічний гастрит оцінювався як легкий, помірний і виражений. 1 ступінь – помірна інфільтрація власної пластинки СО. 2 ступінь – більш виражена запальна інфільтрація власної пластинки із залученням покривно-ямкового епітелію і наявністю лейкопедезу. 3 ступінь – інфільтрація міжепітеліальних просторів інтенсивно виражена із збільшенням МЕЛ, із формуванням "крипт-абсцесів". До високого ступеню активності, в поєднанні з клітинною інфільтрацією власної пластинки, відносяться і некробіотичні зміни

поверхнево-ямкового епітелію переважно розповсюдженого характеру (зернистість, вакуолізація цитоплазми, каріопікноз і каріолізіс), які ми розцінили як передерозивні. Описані зміни виявлялись в частині спостережень, де ендоскопічно не було діагностовано ерозію. Тому істинна кількість ерозивних змін в динаміці розвитку хронічного гастриту є більшою ніж констатується при разовому проведенні ФЕГДС. Слід враховувати також, що при ФЕГДС в матеріал біоптата не завжди потрапляє ділянка слизової оболонки з ерозією.

Біологічною основою атрофії є порушення процесів регенерації і апоптозу, що індуковані різними патогенними факторами. В нормі в полі зору мають бути 3-4 поперек зрізані залози. Ознакою атрофії є витончення слизової оболонки за рахунок укорочення валиків та зменшення кількості і розмірів шлункових залоз із заміщенням їх фіброзною тканиною та метаплазованим епітелієм.

При морфологічній оцінці СОШ оцінювали товщину шару PAS-позитивного муцину і стан самого епітелію (табл. 4.2.11.).

Таблиця 4.2.11.

Морфологічна характеристика біоптатів СОШ у обстежених підлітків із ХГД (n=67)

показник, в мкм	I група (n=10)	II група (n=17)	III група (n=30)	IV група (n=10)	Норма M ₄ ±m
	M ₁ ±m	M ₂ ±m	M ₃ ±m	M ₄ ±m	
товщина слизу	129,9 ± 0,5* (p < 0,05)	132 ± 0,6** (p < 0,05)	130,4 ± 0,5*** (p < 0,05)	135,2 ± 0,5**** (p < 0,05)	149 ± 6,6
висота епітелію	28,6 ± 0,2# (p < 0,05)	28,8 ± 0,4### (p < 0,05)	29 ± 0,3#### (p < 0,05)	30,9 ± 0,4 (p > 0,05).	30,1 ± 0,4

Примітка: * – різниця достовірна (p < 0,05) по товщині слизу між I і II групами (p=0,01), ** – між II і III (p=0,048), *** – між III і IV групами (p=0,00001), **** – між I і IV групами (p=0,00001). # – різниця достовірна (p < 0,05) по висоті епітелію між I і IV групами (p=0,00001), ### – між II і IV (p=0,0007), #### – між III і IV групами (p=0,0006).

В наших спостереженнях СОШ була покрита нерівномірним шаром, слизу, середня товщина якого за даними морфометричного дослідження становила: в I групі – 129,9±0,48 мкм; в II групі – 132 ± 0,6 мкм; в III групі – 130,4 ± 0,5 мкм; в IV групі – 135,1 ± 0,5 мкм (при нормі – 149 ± 6,6 мкм [106])

($p < 0,05$). В I і II групах вогнищево зустрічались ділянки із майже повною відсутністю слизу, що свідчить про пригнічення слизоутворення в результаті альтеративних змін поверхневого епітелію і епітелію залоз і корелює із ерозивними змінами при ХГД, які асоційовані із Н.р. і кандидами.

Ділянки із пошкодженим епітелієм у вигляді деструктивно-некротичних змін чергувались із ділянками гіперплазії епітелію при ХГД, асоційованими із Н.р. і кандидами, і відповідають ендоскопічно виявленим поєднанням ерозивних і гіперпластичних змін. Сама поверхня СО із валиками і ямками була вистелена циліндричним епітелієм висотою: в I групі $28,6 \pm 0,2$ мкм ($p < 0,05$); в II групі – $28,8 \pm 0,3$ мкм ($p < 0,05$); в III групі $29 \pm 0,3$ мкм ($p < 0,05$); в IV групі – $30,9 \pm 0,4$ мкм ($p > 0,05$), при нормі – $30,1 \pm 0,4$ [106]. Зниження висоти епітелію достовірно більше в групах асоційованих із інфекційним фактором Н.р. і *Candida*. Відповідно в цих групах і функціональна активність епітелію також була зниженою, що виявлено достовірним зменшенням товщини шару слизу.

При гіперпластичних процесах виявлялась гіперплазія і мукоїдізація залоз, проліферація покривно-ямкового епітелію, іноді с утворенням псевдопапіломатозних осередків. PAS-реакція виявляла в цитоплазмі епітелію виявлено інтенсивне дифузне фарбування апікальної частини клітин, де містяться мукоїди, як ознаку збереження муцинпродукуючої функції покривного епітелію. Атрофічні зміни характеризувались розширенням шлункових ямок із ентералізацією покривно-ямкового епітелію на фоні потоншення СО і зменшенні кількості залоз.

Результати морфологічних досліджень показані в таблиці 4.2.12.

У I групі хворих на Н.р.-асоційований ХГД, III ступінь активності патологічного процесу виявлено у 70,0 %, II – у 20,0 % і I лише у 10,0 % пацієнтів ($p < 0,05$). У II групі хворих також достовірно переважає III ступінь запалення – 70,6 %, порівняно із II (23,5 %) і I (5,9 %) ступенями ($p < 0,05$). У III групі обстежених підлітків із ХГД асоційованим із *S.albicans* II ступінь активності був у 63,3 %, а III ступінь – у 30,0 % обстежених ($p < 0,05$). I ступінь активності був лише у 1 (6,7 %) хворого.

**Результати морфологічних досліджень слизової оболонки шлунку
підлітків з ХГД (n = 67)**

Показник	I група (n = 10)	II група (n=17)	III група (n=30)	IV група (n=10)
	абс.ч. (%)	абс. ч. (%)	абс.ч. (%)	абс. ч. (%)
активність патологічного процесу в шлунку				
I ступінь	1 (10,0)*	1 (5,9)*	2 (6,7)*,**	8 (80,0)**
II ступінь	2 (20,0)#	4 (23,5)#	19 (63,3)#	2 (20,0)
III ступінь	7 (70,0)	12 (70,6)	9 (30,0)	-
поверхневі морфологічні зміни				
дистрофічні зміни епітелію, інфільтрація і набряк власної пластинки	-	-	3 (10,0)	7 (70,0)
дистрофічні зміни епітелію, перебудова поверхневих залоз, інфільтрація і набряк власної пластинки	1 (10,0)	2 (11,8)	4 (13,3)	2 (20,0)
гіперпластичні морфологічні зміни				
гіперплазія залоз проліферація епітелію з явищами псевдопапіломатозу і мукоїдізація залоз	1 (10,0)	2 (11,7)	8 (26,6)	-
проліферація клітин власної пластинки, інфільтрація запальними клітинами, формування лімфатичних фолікулів із гермінальним центром, мукоїдізація залоз	2 (20,0)	3 (17,6)	4 (13,3)	-
ерозивні морфологічні зміни				
ерозії СОШ	5 (50,0)	8 (47,1)	9 (30,0)	1 (10,0)
атрофічні морфологічні зміни				
вогнищевий фіброз власної пластинки із витонченням СОШ і зменшення залоз.	1 (10,0)	1 (5,9)	1 (3,3)	-
атрофічно-гіперпластич. з кишковою метаплазією	-	2 (11,8)	1 (3,3)	-

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між I і III ступенями, ** - між I і II, # - між II і III

В IV групі підлітків, у яких не виявлено асоціації ХГД із інфекційним фактором III ступінь активності не діагностувався, II ступінь виявлений у 20,0 % і I ступінь – у 80,0 % хворих ($p < 0,05$). Таким чином, III ступінь активності патологічного процесу виявляється у I-III групах обстежених підлітків з ХГД, які асоційовані із інфекційними чинниками. Морфологічне обстеження виявило у I групі поверхневі зміни у 10,0 %, гіперпластичні у 30,0 %, ерозивні у 50,0 %, атрофію у 10,0 %. У II групі виявлено 5,9 %, 29,4 %, 47,1 %, 17,6 % відповідно. У III групі виявлено 23,3 %, 30,0 %, 30,0 %, 6,7 % відповідно. У IV групі виявлено 90,0 %, 0 %, 10,0 %, 0 % відповідно. Таким чином III ступінь активності групі при асоціації Н.р. і кандидами III ступінь не має прямої залежності від наявності лише ерозивних змін: так в II активності (70,6 %) поєднується із ерозивними (47,1 %) і гіперпластичними (29,4 %) змінами. Отже проліферативні процеси у вигляді формування лімфатичних фолікулів із гермінальним центром можна трактувати як явища аутоімунізації, які обтяжують перебіг ХГД. Це показник ще більшої хронізації, із високим ризиком розвитку склерозу і атрофії [15].

Гіперпластичні і атрофічні зміни притаманні I-III групам і свідчать про реалізацію патологічного процесу за ініціативи інфекційного фактору. За ініціації PAMP мікроорганізмів через репрезентативні рецептори (PRR) TLR4 TLR2 організму відбувається запуск системи вродженого імунного захисту.

Адекватне збудження PRR обумовлює ефективну ерадикацію патогенного інфекційного агента, репарацію пошкоджених тканин, тоді як недостатня активація PRR може стати причиною розвитку хронізації запалення, а надмірна – виникнення аутоімунного процесу.

4.3. Стан секреторної функції шлунку при ХГД у підлітків

Характеристика кислотоутворюючої функції підлітків в групах із різними формами ХГД відображено в таблиці 4.3.1.

КУФ при ХГД у третини обстежених виявлено гіпоацидний стан 52 (31,7 %) ($p < 0,05$), що раніш було невластиво дитячому і підлітковому віку.

**Кислотоутворююча функція шлунку обстежених підлітків з ХГД
(n = 164)**

Групи пацієнтів	Форма ХГД	Кислотоутворююча функція		
		підвищена абс. ч. (%)	збережена абс. ч. (%)	знижена абс. ч. (%)
I група (n = 22)	деструктивна (n = 16)	6 (37,5)	5 (31,25)	5(31,25)
	недеструктив. (n = 6)	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
II група (n = 32)	деструктивна (n = 13)	5(38,5)	5 (38,5)	3 (23,1)
	недеструктив.(n = 19)	3 (15,8)*	6 (31,6)	10 (52,6)
III група (n = 78)	деструктивна (n = 22)	11 (50,0)	5 (22,7)	6 (27,3)
	недеструктив. (n = 56)	4 (7,1)**	33 (58,9)#	19 (33,9)*
IV група (n = 32)	деструктивна (n = 1)	1(100,0)	-	-
	недеструктив. (n = 31)	7 (20,0)	16 (53,3)#	8 (26,7)
разом (n = 164)	деструктивна (n = 52)	23 (44,2)**	15 (28,8)^	14 (26,9)
	недеструкт. (n = 112)	15 (13,4)*	59 (52,7)#	38 (33,9)^

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) *- між зниженою і підвищеною КУФ; # – між підвищеною і нормальною КУФ; ^ – між зниженою і нормальною КУФ; ** – підвищена КУФ між деструктивною і недеструктивною формою ХГД; ^^ – нормальна КУФ між деструктивною і недеструктивною формами ХГД

Деструктивна форма ХГД у підлітків супроводжується гіперацидністю в 44,2 %, що достовірно переважає показник підвищеної КУФ при недеструктивній формі ХГД, який становить лише 13,4 % ($p < 0,05$). Нормоацидність переважає при недеструктивній формі ХГД (52,7 %), при деструктивному ХГД відповідно – 28,8 % ($p < 0,05$). В I групі стан нормоацидності при деструктивних формах ХГД становить 31,3 %, гіперацидності – 37,5 %, гіпоацидності – 31,3 % ($p > 0,05$). При недеструктивній формі ХГД нормальна КУФ виявлена у 66,7 % пацієнтів, гіперацидність – у 16,7 %, гіпоацидність у 16,7 % ($p > 0,05$). В II групі недеструктивні зміни на фоні зниженої КУФ достовірно переважають і становлять 52,6 % ($p < 0,05$). В III групі недеструктивні зміни супроводжуються зниженням КУФ у 33,9 % пацієнтів, збереженням – 58,9 % та підвищенням КУФ – 7,1 % ($p < 0,05$).

Деструктивні зміни відповідно поєднуються з гіперацидністю в 50,0 %, нормоацидність в 22,7 %, гіпоацидність в 27,3 %. В IV групі нормоацидність шлунку (53,3 %) виявлена достовірно частіше, ніж гіперацидність (20,0 %) при

недеструктивних формах ХГД ($p < 0,05$). КУФ шлунку у підлітків із ХГД має тенденцію до переважання гіпоацидного і нормоацидного стану залежно від наявності інфекційного фактору і характеру змін СОШ і СО ДПК та тривалості захворювання, статі.

За літературними даними [29, 31, 108] у більшості дітей незалежно від віку переважав нормоацидний стан шлункової секреції, тому кислотнопептичний фактор, очевидно, не впливає на формування ХГД. Відомо, що у підлітків ендокринні фактори сприяють гіпохлоргідрії [19, 20, 114], в той же час, літературні дані свідчать, що базальна гіперацидність характерна для юнаків, зазвичай обумовлена дією андрогенів [87, 89], а у дівчат частіше визначають базальну нормаацидність [89]. Зниження виділення ферментів, при порушенні системи пепсиноген-пепсин при ХГД, тривалий час може компенсуватись підвищенням КУФ шлунку.

Таким чином, для тривалого перебігу ХГД характерне зменшення кількості залозистих клітин і шлункових залоз, зниження їх функціональної активності молодих регенованих епітеліоцитів, наявність структурних змін СОШ, утворення клітинних інфільтратів, ослизнення клітин і поява кишкової метаплазії епітелію. Вказане є закономірним наслідком хронічних дистрофічних, запальних і дисрегенераторних процесів, коли швидке оновлення клітин переважає над їх диференціацією в результаті чого знижується КУФ шлунку. Зазначене необхідно враховувати при диференційованому лікуванні у підлітків, адже зниження резистентності СОШ і СО ДПК, порушення слизоутворення, дисрегенераторні процеси лежать в основі рецидивування захворювання і, як наслідок, ведуть до незворотної атрофії і формування органічної гіпоацидності.

4.4. Клінічна характеристика перебігу ХГД у підлітків

Клінічна характеристика ХГД у підлітків відображена в таблиці 4.4.1. Аналіз клінічних проявів ХГД оцінювалася за наявністю синдрому абдомінального болю, диспепсичному і астеновегетативному синдрому, які

погіршують загальний стан підлітка і стають підставою для звернення до лікаря. Клінічна картина перебігу ХГД характеризувалась поліморфністю скарг і клінічних симптомів абдомінального больового, диспепсичного і астеновегетативного синдрому незалежно від виду інфекційного фактору. Сучасні літературні дані розглядають ХГД, як захворювання із етіологічною гетерогенністю на фоні коморбідності [8, 18, 23]. У I групі абдомінальний больовий синдром представлений ниючим 81,8 % і переймоподібним болем 81,8 % із переважною локалізацією в епігастральній області 86,4 %. Переймоподібний біль становить в I групі 81,8 % ($p < 0,05$), що достовірно переважає II групу (18,25 %), III групу (34,6 %), IV групу (34,4 %). Диспептичний синдром в I групі представлений зниженням апетиту 90,9 %, нудотою 90,9 % і відригуванням повітря 81,8 %. Астеновегетативний синдром проявляється головними болями в 100 % з запамороченням 90,9 %, дратливістю 81,8 % і емоційною лабільністю 90,9 %. Група II виділяються ниючим болем 81,25 % із зниженим апетитом 78,1 % і нудотою 87,5 %, головним болем 87,5 %, дратливістю 84,4 % і емоційною лабільністю 96,9 %. Для групи III характерний біль тупого 79,5 % і ниючого 83,3 % характеру, часто в правому підребер'ї 78,2 % на фоні зниженого апетиту 91,0 %, а астеновегетативні порушення у вигляді головного болю 76,9 % і емоційної лабільності 84,6 %. Локалізація в правому і лівому підребер'ї у III групі становить 78,2 % і 38,5 %, що достовірно переважає I групу, де показник становить 40,9 % і 13,6 % відповідно ($p < 0,05$). У групі IV, яка не пов'язана із інфекційним фактором, біль тупого 78,1 % і ниючого 87,5 % характеру без чіткої локалізації із нудотою 87,5 % і астеновегетативні порушення, які представлені головним болем 100,0 %, запамороченням 84,4 %, емоційною лабільністю 81,3 %. Порушення апетиту рідше виявляли у неінфікованих хворих, де показник становить 62,5 % ($p < 0,05$) порівняно з I (90,9 %) і III групою (91,0 %).

Таким чином, аналіз клінічних ознак свідчить про те, що при ХГД у підлітків частим є ниючий неінтенсивний абдомінальний біль без чіткого зв'язку із прийомом їжі, що відповідає сучасним літературним даним [19, 20,

Таблиця 4.4.1

Клінічні синдроми та симптоми у підлітків з ХГД (n = 164)

Синдром та симптоми	I група (n = 22) аб. ч. (%)	II група (n = 32) аб. ч. (%)	III група (n = 78) аб. ч. (%)	IV група (n = 32) аб. ч. (%)
Абдомінальний больовий синдром				
гострий біль	7 (31,8)	7 (21,9)	17 (21,8)	8 (25,0)
тупий біль	16 (72,7)	20 (62,5)	62 (79,5)	25 (78,1)
нюючий біль	18 (81,8)	26 (81,25)	65 (83,3)	28 (87,5)
переймоподібний біль	18 (81,8)	6 (18,25)*	27 (34,6)#	11 (34,4)^
до їжі	6 (27,3)	1 (3,1)	2 (2,6)#	0 (0)
після їжі	7 (31,8)	9 (28,1)	24 (30,8)	8 (25,0)
не залежно від прийому їжі	15 (68,2)	21 (65,6)	41 (52,6)	20 (62,5)
епігастральна зона	19 (86,4)	22 (68,7)	58 (74,3)	21 (65,6)
умбілікальна зона	13 (59,1)	12 (37,5)	32 (41,0)	13 (40,6)
праве підребер'я	9 (40,9)	15 (46,9)	61 (78,2)#	14 (43,7)
ліве підребер'я	3 (13,6)	11 (34,4)	30 (38,5)#	2 (6,25)
Диспептичний синдром				
зниження апетиту	20 (90,9)	25 (78,1)	71 (91,0) ^	20 (62,5) ^^
гіркота в роті	13 (59,1)*	6 (18,7)	33 (42,3)	16 (50,0)
нудота	20 (90,9)	28 (87,5)	51 (65,4)	28 (87,5)
відригування повітрям	18 (81,8)	13 (40,6)	24 (30,8)#	20 (62,5)
печія	7 (31,8)	5 (15,6)	9 (11,5)	11 (34,4)
блювання	8 (36,4)	5 (15,6)	11 (14,1)	12 (37,5)
метеоризм	16 (72,7)	20 (62,5)	54 (69,2)	18 (56,25)
закреп	10 (45,5)*	3 (9,4)	30 (38,5)	7 (21,9)
Астено-вегетативний синдром				
головний біль	22 (100,0)	28 (87,5)	60 (76,9)	32 (100)
запаморочення	20 (90,9)*	13 (40,6)	41 (52,6)#	27 (84,4)
метеочутливість	10 (45,5)	11 (34,4)	22 (28,2)	15 (46,9)
порушення сну	9 (40,9)	9 (28,1)	12 (15,4)	14 (43,7)
дратливість	18 (81,8)	27 (84,4)	58 (74,4)	21 (65,6)
емоційна лабільність	20 (90,9)	31 (96,9)	66 (84,6)	26 (81,3)

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в I та II групах; ** - в II та III групах; ^ - в III та IV групах; ^^ - в I і IV групах; # - в I та III групах.

23, 88, 89, 29]. Диспептичний синдром представлений зниженням апетиту та нудотою. Симптоми астеновегетативного синдрому широко представлені в усіх групах, не залежно від інфікування, що пов'язано із особливістю підліткового віку. Клінічні прояви, характеризують імовірність захворювання гастродуоденальної зони, але не мають патогномонічних особливостей і не дають змоги конкретизувати етіологію і характер патологічних змін, ступінь ураження, розповсюдженість із залучення до патологічного процесу суміжних органів. [18, 19, 20, 87, 89].

На сьогодні методи клінічної діагностики ХГД не втратили своєї актуальності на етапі надання медичної допомоги, коли необхідно з'ясувати наявність супутньої патології, визначити показання до призначення відповідного обстеження для уточнення діагнозу і призначення лікування.

Структура супутньої патології ТТ наведена в таблиці 4.4.2.

Як видно із таблиці 4.4.2. ураження стравоходу виявлено в 8 (36,4 %), 12 (37,5 %), 23 (29,5 %), 9 (28,1 %) підлітків відповідно в I – IV групах ($p > 0,05$). Переважно у пацієнтів, які інфіковані Н.р. на тлі ХК і без нього. Розлади сфінктерів гастродуоденальної зони мали місце у 7 (31,8 %), 6 (18,7 %), 26 (33,3 %), 9 (28,1 %) хворих I – IV груп відповідно ($p > 0,05$). Частота поєднаних порушень сфінктерного апарату становила 4 (18,2 %), 4 (12,5 %), 17 (21,8 %) і 5 (15,6 %) відповідно ($p > 0,05$). Найбільша частота розладів сфінктерної діяльності й уражень стравоходу була у підлітків із ХК, що вказує на можливий вплив кандид на моторну діяльність шлунку і ДПК.

У наукових роботах щодо моторно-евакуаторних особливостей шлунку і ДПК у дорослих пацієнтів з ХК, було виявлено потовщення стінок антрального відділу шлунку і пілоруса, зменшення діаметру пілоричного каналу та уповільнення шлункової евакуації [75]. Потенційно в підлітковому віці виявлені ознаки ХК ВВТТ можуть оцінюватись фактором ризику розвитку подальшої патології дорослих.

Порушення моторної функції жовчного міхура (ЖМ) (за гіпотонічно-гіпокінетичним типом) в I групі виявлені у 21 (95,4 %) пацієнта,

Структура супутньої патології травного каналу у обстежених хворих

(n = 164)

Назва нозології	I група (n = 22)	II група (n = 32)	III група (n = 78)	IV група (n = 32)
	абс. чис.(%)	абс. чис.(%)	абс. чис.(%)	абс. чис.(%)
захворювання ротової порожнини та щелепно-лицьової ділянки				
тріщина губи	3 (13,6)	3 (9,4)	9 (11,5)	-
хейліт	1 (4,5)	24 (75,0)	59 (75,6)	1 (3,1)
гінгівіт	-	2 (6,2)	7 (9,0)	1 (3,1)
складчатий язик	3 (13,6)	4 (12,5)	12 (15,4)	3 (9,4)
множинний карієс	3 (13,6)	15 (46,9)	36 (46,1)	3 (9,4)
хронічний стоматит	-	7 (21,9)	34 (43,6)	1 (3,1)
мікотичні заїди	-	20 (62,5)	50 (64,1)	-
патологія стравоходу				
езофагіт	8 (36,4)	12 (37,5)	23 (29,5)	9 (28,1)
розлади сфінктерного апарату гастродуоденальної зони				
разом	17 (77,3)	19 (59,4)	62 (79,5)	20 (62,5)
ГЕР	7 (31,8)	10 (31,2)	23 (29,5)	9 (28,1)
ДГР	5 (22,7)	5 (15,6)	25 (32,0)	9 (28,1)
недост.кард.	3 (13,6)	3 (9,4)	13 (16,7)	2 (6,2)
недост.пілор.	2 (9,1)	1 (3,1)	1 (1,3)	-
функціональні розлади жовчного міхура				
гіпертонічн.-гіперкінет.	1 (4,5)	1 (3,1)	3 (3,8)	2 (6,2)
гіпотонічно-гіпокінет.	21 (95,4)	31 (96,9)	71 (91,0)	27 (84,4)
панкреатич. розлад	13 (59,1)	14 (43,7)	20 (25,6)	4 (12,5)
хронічні захворювання жовчного міхура				
жировий гепатоз	-	-	2 (2,6)	-
пігментний гепатоз	1 (4,5)	0 (0)	2 (2,6)	6 (18,7)
ЖКХ	-	-	1 (3,1)	-
хронічні захворювання підшлункової залози				
панкреатит	7 (31,8)	9 (28,1)	27 (34,6)	9 (28,1)
із ескр.недостат.	-	1 (3,1)	3 (3,8)	-
із інкрет.недостат	2 (9,1)	5 (15,6)	18 (20,5)	1 (3,1)
захворювання кишечника				
коліт	1 (4,5)	1 (3,1)	-	1 (3,1)
тріщина ануса	1 (4,5)	2 (6,25)	2 (2,6)	1 (3,1)
захворювання печінки				
реактивний гепатит	1 (4,5)	3 (9,4)	8 (10,3)	4 (12,5)

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між I і III ступенями, ** - між I і II, #- між II і III

у II – 31(96,9 %), у III – 71 (91,0 %), в IV – 27 (84,4). Враховуючи особливості підліткового віку і те, що початковою формою порушень є, зазвичай, гіпертонічно-гіперкінетична форма дисфункції ЖМ, можемо зробити висновок про більшу тривалість захворювання саме у підлітків.

Пігментні гепатози (синдром Жильбера) виявлено у 1 (4,5 %), 0 (0 %), 2 (2,6 %) та 6 (18,7 %) пацієнтів відповідно у групах. Функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді виявлений з однаковою частотою у пацієнтів всіх груп: 7 (31,8 %), 9 (28,1 %), 27 (34,6 %), 9 (28,1 %) відповідно. Порушення толерантності до глюкози мали місце у: 2 (9,1 %), 5 (15,6 %), 18 (20,5 %) і 1 (3,1 %) відповідно групам обстежених.

Хронічне ураження підшлункової залози (ПЗ) із екзокринною недостатністю діагностували у підлітків II – 1 (3,1 %) і III груп – 3 (3,8 %). Є літературні дані експериментальних робіт [128], де показано, що вакуолізуючий токсин *N. rufoi* пригнічує продукцію ферментів ПЗ. Вочевидь, синтропія даної патології із ХГД супроводжується явищами вторинної панкреатичної недостатності, що потребує урахування. ЖКХ виявлена у 1 (3,1 %) підлітка в групі II з *N.p.*- асоційованим ХГД і ХК ВВТТ.

Хронічний коліт був у 1 (4,5 %), 1 (3,1 %), 0 (0 %) і 1 (3,1 %) пацієнтів відповідно групам обстеження. Реактивний гепатит 1 (4,5 %), 3 (9,4 %), 8 (10,3 %), 4 (12,5 %) відповідно. Жировий неалкогольний стеатогепатоз виявили 2 (2,6 %) пацієнтів з ХГД на тлі ХК ВВТТ. Звертає на себе увагу, що порушення толерантності до глюкози виявлені у хворих, які мали ХК ВВТТ, що підтверджує літературні дані про схильність дітей із порушенням вуглеводного обміну до розвитку кандидозу [21, 22, 53, 95, 96, 99].

Одже у обстежених підлітків ХГД завжди супроводжується патологічними змінами органів ТТ, що підтверджується літературними даними про феномен синтропії, коли залучуються до патологічного процесу органи із єдиної ембріональної закладки (підшлункова залоза, печінка жовчовивідні шляхи, кишечник) [8, 19, 20, 23].

4.5. Цитологічна характеристика слизової оболонки верхніх відділів травного тракту у підлітків з ХГД.

При обстеженні порожнини рота у підлітків із ХГД її патологія виявлена у всіх групах (таблиця 4.4.2.). Множинний карієс достовірно частіше був в II і III групах підлітків з ХК – 46,9 % ($p < 0,05$) і 46,1 % ($p < 0,05$) відповідно, що також узгоджується із літературними даними про роль ХК у розвитку карієсу зубів [8, 19, 20, 21, 22, 95, 96]. Відомо, що на фоні тривалого перебігу ХГД з моторними порушеннями, коли рефлюктат знижує рН слини з подальшою демінералізацією тканин зубів та збільшенням в 3-4 рази ризику розвитку карієсу [12]. Також в групах II і III, упациєнтів, які мали ХК, достовірно частіше ($p < 0,05$) спостерігаються кандидозний хейліт – 75,0 % і 75,6 %, мікотичні заїди – 62,5 % і 64,1 %, хронічний стоматит 21,9 % і 43,6 % відповідно. Складчатість язика зустрічалася у всіх групах, без достовірної різниці 13,6 %, 12,5 %, 15,4 % і 9,4 %. Вище наведені факти свідчать про наявність патогенетичного зв'язку між порожниною рота і гастродуоденальною зоною та узгоджуються з даними літератури [8].

Як видно із таблиці 4.5.1. частота виявлення міцелію грибів роду *Candida* цитологічним методом при мікроскопії зішкрябу із патологічного елемента на СОПР у підлітків II групи із ХГД, асоційованим із Н.р. та клінічними ознаками ХК становить 100,0 %, в III групі пацієнтів із ХГД без Н.р із клінічними ознаками ХК міцелій грибів виявлений 100,0 %, що підтверджує діагноз інвазивного кандидозного процесу.

Таблиця 4.5.1.

Частота виявлення грибів роду *Candida* на слизовій оболонці ВВ ТТ у підлітків із ХГД та ХК (n = 164)

Форма <i>S.albicans</i>	цитологічне дослідження СО ВВ ТТ (СОПР)			
	I група (n = 22)	II група (n = 32)	III група (n = 78)	IV група (n = 32)
	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
<i>Candida</i> (міцелій)	-	32 (100,0)	78 (100,0)	-

Примітка: * різниця достовірна ($p < 0,05$) між виявленими формами *Candida* (міцелій)

Ураження ТТ можливе не лише у вигляді безпосередньої інвазії в СО, а і у вигляді токсико-алергічної дії при наявності гіперчутливості до грибів [18, 19, 20]. IgE до *Candida* в крові, як додатковий метод до мікроскопічної діагностики і даним клінічної картини дозволяє оцінити імунологічну відповідь на присутність інфекційного агенту. Позитивний результат по групам становить 0 (0%), 12 (37,5%), 28 (35,9%), 0 (0%), виявлений в групах із клінічними ознаками ХК і підтверджені цитологічно. За даними інших авторів [127] результати імунологічного методу мають оцінюватись в комплексі із іншими, так як рівень в крові Ig E не завжди має достатній рівень для необхідної точності чутливості і специфічності методу. Отже діагностика інвазивності *Candida* ВВ ТТ на фоні клінічних ознак ХК може проводитись доступним, простим і дешевим методом цитології зішкрябу зі СОПР.

4.6. Імуногістохімічна характеристика слизової оболонки верхніх відділів травного тракту у підлітків з ХГД

У 72,8 % підлітків із ХГД, асоційованими з Н.р. без ознак ХК (І група), виявлені деструктивні зміни СОШ і СО ДПК у вигляді множинних ерозій. З них, у 12,6 % обстежених ерозії локалізувались в СО антрального відділу / тілі. Розповсюджені ерозивні зміни виявлені в СОШ у 12,5 % хворих, а поєднане ураження СОШ і СО ДПК мало місце у 75,1 % підлітків із ХГД. У 86,4 % пацієнтів цієї групи тривалість захворювання була більше 2 років а кількість його рецидивів складала $2,4 \pm 0,19$ рази на рік.

Що стосується морфологічної характеристики шлунку, то запальна інфільтрація власної пластинки СОШ (рис.4.6.1.) була представлена, переважно, макрофагами і лімфоїдними клітинами, за відсутності ПЯЛ (рис. 4.6.2). При цьому, лімфатичні фолікули і запальна інфільтрація залоз не виявлялись, що відповідає І ступеню запального процесу. Однак, в поверхневих відділах СОШ виявлено перебудову поверхневого і залозистого епітелію із появою келихоподібних клітин (ентеролізація та кишкова метаплазія епітелію). Вказане є ознакою порушення процесів регенерації СОШ і її структурної перебудови (рис. 4.6.1.), яка може виявлятися незалежно від ступеню запалення

і свідчить про значну тривалість патологічного процесу. У переважній частині випадків виявлялись ПЯЛ (рис. 4.6.3), що відповідає II – III ступеню запалення.

Найбільш виразною запальна інфільтрація макрофагами (CD68) виявлена в поверхневих відділах СОШ (рис. 4.6.2.).

Підрахунок кількості лейкоцитів ($30,2 \pm 9,6$ % пофарбованих клітин), в тому числі і поліморфноядерних (ПЯЛ) ($2,4 \pm 0,5$ % пофарбованих клітин) підтвердив середній (II) ступінь запалення (рис.4.6.3.).

Результати гістохімічного дослідження свідчать про зниження висоти епітелію при Н.р.-асоційованому ХГД у підлітків, яка становила $28,6 \pm 0,2$ мкм при нормі – $30,1 \pm 0,4$ мкм. Вказане свідчить про дистрофічні зміни епітеліальних клітин у цих пацієнтів. При цьому виявлено також зниження процесів слизоутворення в шлунку, оскільки шар слизу на СОШ був нерівномірним, і його середня товщина за даними морфометричного дослідження становила лише $129,9 \pm 0,5$ мкм (норма – $149 \pm 6,6$ мкм) ($p < 0,05$).

Як відомо за даними літературних джерел [15, 25, 135, 142], витончення слизової оболонки за рахунок укорочення ворсин та зменшення кількості шлункових залоз, заміщення їх фіброзною тканиною та метаплазованим епітелієм, є достовірною ознакою атрофії. Вогнищево в 10,0 % біоптатів виявлено легкий фіброз власної пластинки і субатрофія шлункових залоз (рис. 4.6.4.). Вказане може бути обумовленим тривалим рецидивуючим перебігом патологічного процесу в СОШ. Ущільнений, місцями десквамований поверхневий епітелій (тонка стрілка на рис. 4.6.4.), а також відсутній шар слизу, призводить до порушення захисних властивостей СОШ.

Що стосується активності запального процесу в СОШ, то у 7 (70,0 %) біоптатів він був максимальний – III ступеню. I ступінь активності мав місце у 1 (10,0 %) біоптатах, II ступінь – у 2 (20,0 %). Вказане супроводжувалось виявленням ерозивних змін у 80,0 % випадків, гіперплазії СОШ – у 20,0 % та явищ атрофії у 10,0 % пацієнтів. В поверхневих відділах СОШ виявлені колонії Н. pylori (рис. 4.6.5.). Н.р. розміщався на поверхні епітелію в товщі слизу між клітинами епітелію, на вершинах валиків, в глибині шлункових ямок, в просвіті

залоз у вигляді паличок, V і S – подібних форм. Межі субепітеліальної базальної мембрани бактерія *H.p.* не перетинала. Одночасне виявлення кокових форм *H.p.* відповідає літературним даним [13, 14]. При забарвленні по Романовському-Гімзі було ідентифіковано і виявлено різний ступінь контамінації СОШ *H.p.* В групах обстежених підлітків із ХГД, який не був асоційований із *H.p.* в морфологічних біоптатах бактерію також не було виявлено, що підтверджує достовірність негативного результату інших методів діагностики інфікування *H.p.*

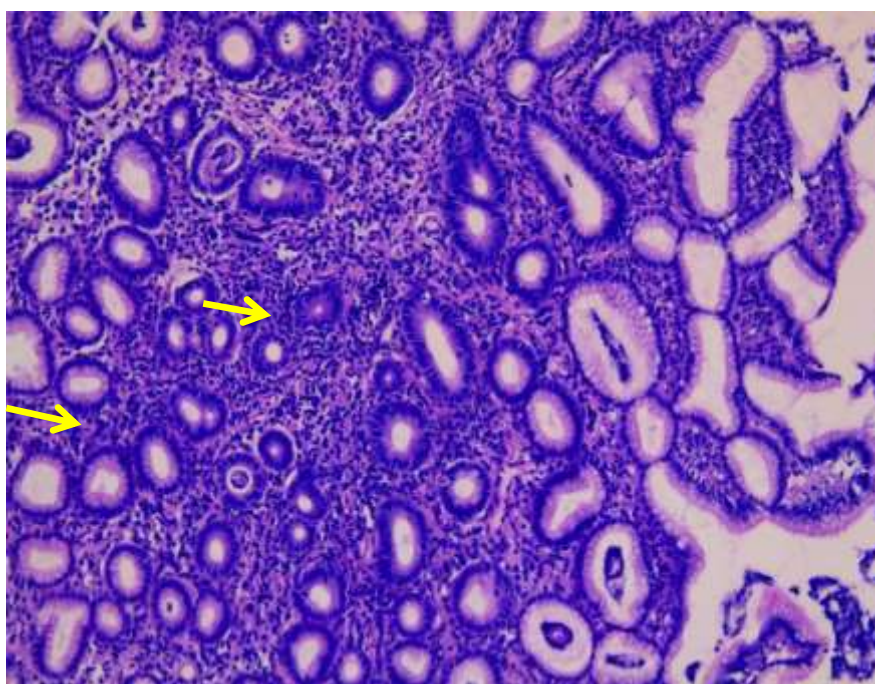


Рис. 4.6.1. Хронічний гастрит, інфікування *H. pylori*. Хронічна запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки антрального відділу шлунка з ентеролізацією покривно-ямкового епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофото. Збільшення $\times 100$.

При ІГХ дослідженні виявлено, що макрофаги локалізувалися, переважно, у власній пластинці СОШ (рис. 4.6.2.). Рівень маркера запалення CD68 склав $2,2 \pm 0,1 \%$ ($p < 0,05$), що достовірно більше, ніж при ХГД без асоціації із інфекційними агентами, а й в порівнянні даними біосій пацієнтів з ХГД із хронічним кандидозом ВВ ТТ.

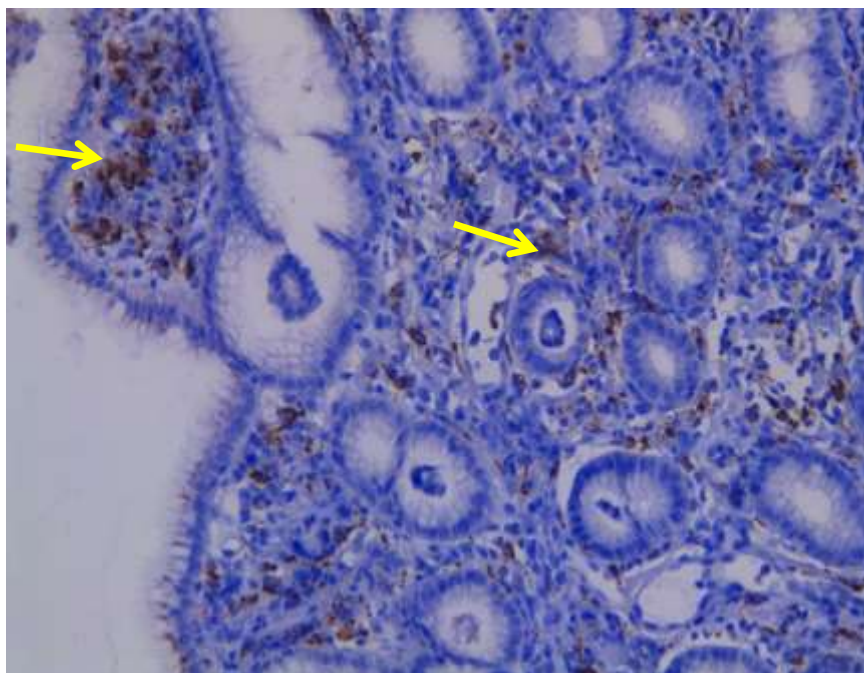


Рис. 4.6.2. Хронічний гастрит, інфікування *H. pylori*. Макрофагальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки антрального відділу шлунку. ІГХ реакція на CD68. Мікрофото. Збільшення $\times 200$.

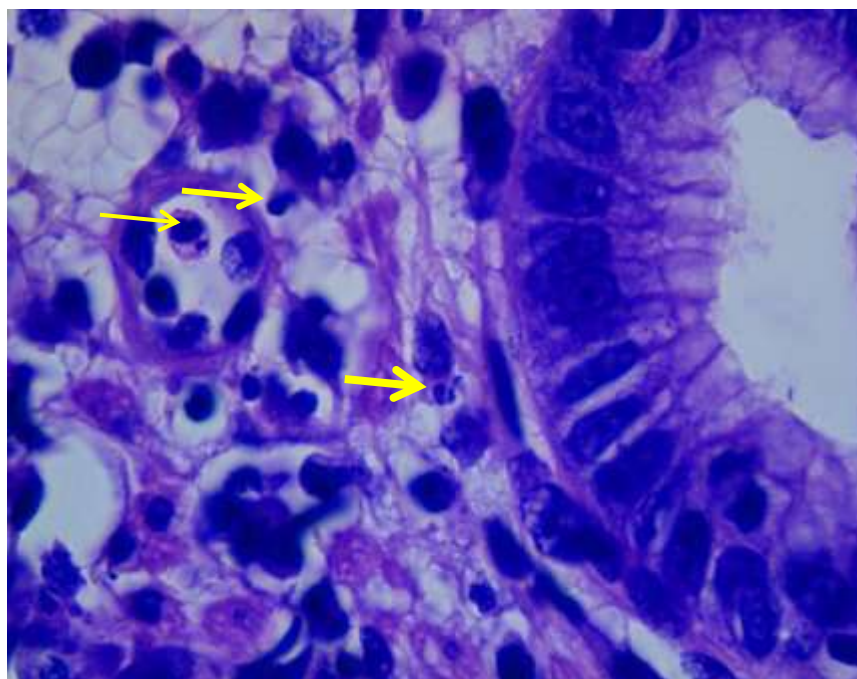


Рис. 4.6.3. Запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки представлена переважно макрофагами і лімфоїдними клітинами. По убуванню товщини стрілки (ПЯЛ, лімфоцит, макрофаг). Антральний відділ шлунку. Інфікування *H. pylori*. Зabarвлення гематоксиліном і еозином Мікрофото. Збільшення $\times 1000$.

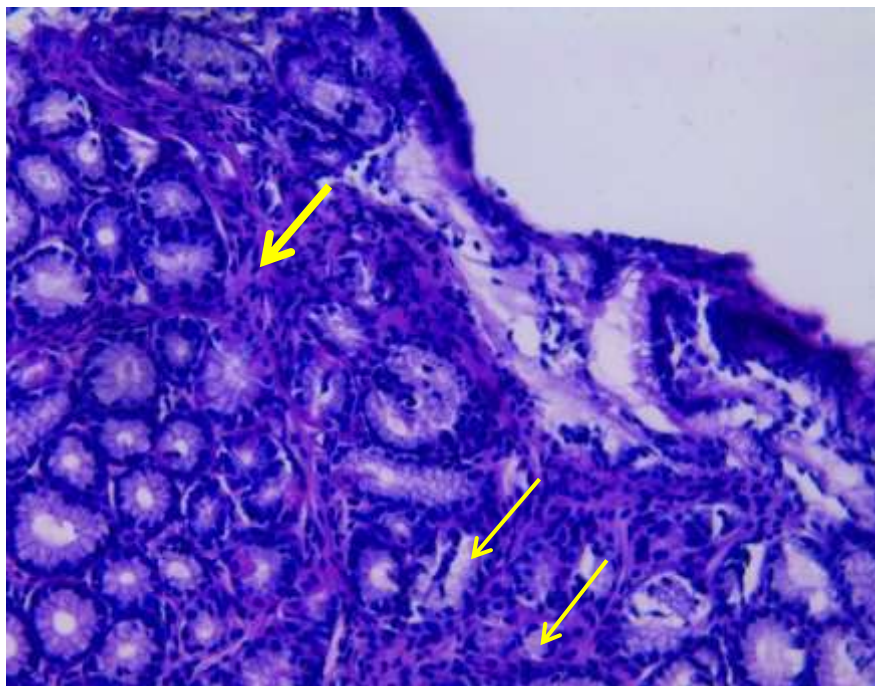


Рис. 4.6.4. В слизовій оболонці шлунку спостерігається легкий фіброз власної пластинки (товста стрілка) і субатрофія залоз. Антральний відділ шлунка. Інфікування *H. pylori*. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото $\times 200$.

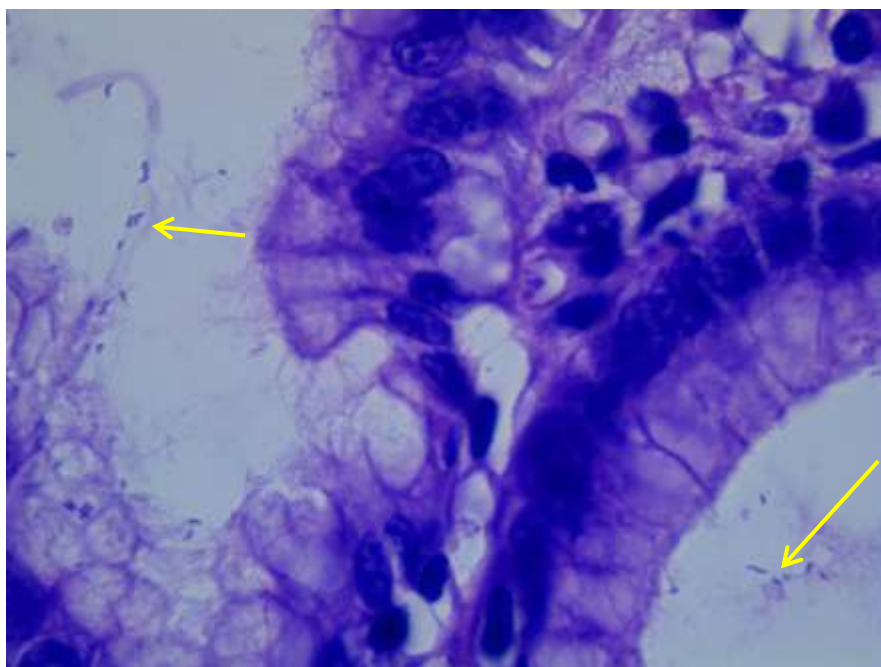


Рис. 4.6.5. Хронічний гастрит, інфікування *H. pylori*. Наявність *H. pylori* в просвітах залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофото. Збільшення $\times 1000$.

Ступінь контамінації Н.р. у підлітків із ХГД, асоційованим із Н.р. І без ознак ХК ВВТТ (І група) та за наявності ХК ВВТТ (ІІ група), показано в таблиці 4.6.1.

Таблиця. 4.6.1.

**Ступінь контамінації Н.р. у підлітків із ХГД, асоційованим з Н.р.
(напівкількісний метод)**

Показник (ступінь контамінації СОШ Н.р.)	І група (n = 10)	ІІ група (n = 17)
	абс. число (%)	абс. число (%)
- (відсутня)	1 (10,0)	1 (5,9)
+ (до 20 мікробних тіл)	2 (20,0)	3 (17,6)
++ (з 20 до 50 мікробних тіл)	3 (30,0)	5 (29,4)
+++ (більше 50 мікробних тіл)	4 (40,0)	8 (47,0)

Примітка:* – різниця достовірна ($p < 0,05$) між І і ІІ групою

Як видно із табл. 4.6.1. між групами достовірних відмінностей за ступенем контамінації не виявлено, що свідчить про відсутність значимого впливу кандид на ступінь контамінації СОШ Н.р.

Вказане слугувало підставою для з'ясування впливу інфекційних агентів (Н.р, грибів роду Кандида та їх асоціації) на їх розпізнавання консервативними структура організму (TLR2 і TLR4) і стан процесів репарації СОШ.

При ІГХ дослідженні СОШ визначали експресію епітеліальними клітинами і макрофагами TLR2 і TLR4.

Гістологічний рахунок (індекс) цих рецепторів у підлітків з Н.р.-асоційованими ХГД становив $42,6 \pm 8,0$ % інтенсивності пофарбованих клітин при активному запальному процесі в слизовій оболонці шлунка. Найбільш виразна експресія TLR2 спостерігалася в покривному епітелії СОШ (рис. 4.6.6.). Вглиб СОШ інтенсивність експресії TLR2 в залозах значно зменшується, що можна пояснити наявністю. Н.р.уlogy саме в поверхневих відділах слизової оболонки органу. Менш інтенсивна реакція на цей маркер спостерігається в запальних клітинах (макрофагах) власної пластинки. Що стосується TLR4, то в даному дослідженні гістологічний індекс (сума добутоків процентів, що відображає долю клітин із різною інтенсивністю пофарбування на бал відповідної інтенсивності пофарбування) становив $50,4 \pm 8,7$ % із 400 максимальних, що

відображає більш значну інтенсивність їх експресії в залозах і запальних клітинах (макрофагах) власної пластинки з групою підлітків з ХГД, неасоційованих з Н.р. із ознаками кандидозу ($35,2 \pm 4,3$) ($p < 0,05$) і з групою ХГД, без ознак інфікування ($24,8 \pm 3,4$) ($p < 0,05$) (рис. 4.6.7.). Вказане, скоріш за все, обумовлено інфікуванням СОШ Н.р. у порівнянні із неінфікованими пацієнтами і хворими на ХГД на фоні ХК. Співвідношення показників експресії TLR4 і TLR2 склали $50,4 \pm 8,7 / 42,6 \pm 8,0 = 1,22 \pm 0,2$. При дослідженні стану проліферативних процесів слизовій оболонці шлунку при ХГД, асоційованих з Н.р. виявлено їх активацію та гіперплазію залоз легкого ступеню. Індекс проліферації (Ki-67) в залозах становив $9,8 \pm 3,3$ % пофарбованих клітин, а в клітинах стромы – $9,3 \pm 2,7$ % пофарбованих клітин (рис.4.6.8.).

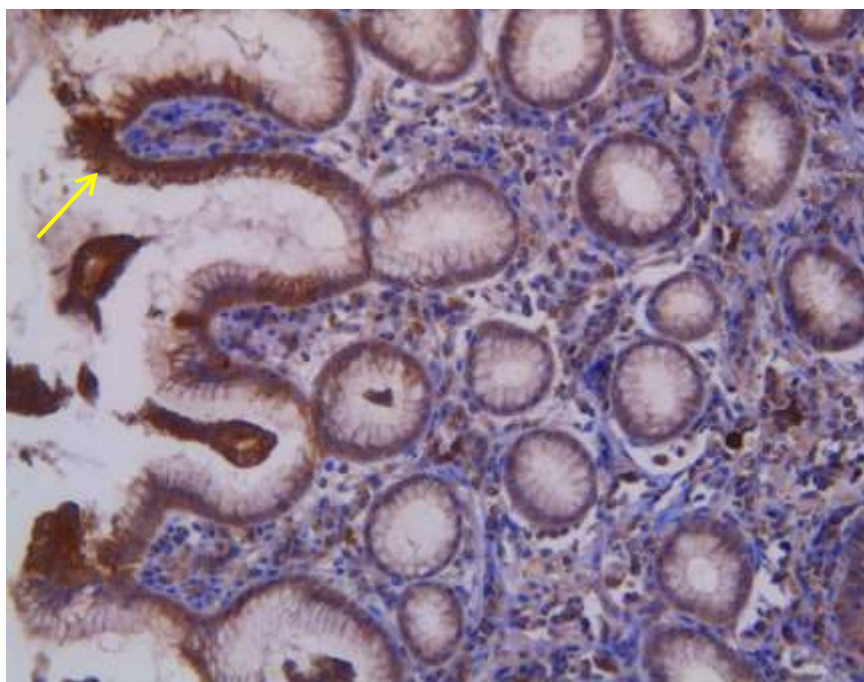


Рис. 4.6.6. Хронічний гастрит, інфікування Н. руlorу. Експресія TLR2 з найбільш виразною реакцією в поверхневих відділах СОШ (стрілка). ІГХ реакція на TLR2. Мікрофото. Збільшення $\times 200$.

Таким чином, на підставі вище сказаного, можемо зробити висновок, що для підлітків з ХГД, асоційованим з Н.р. без ознак ХК ВВТТ, характерне:

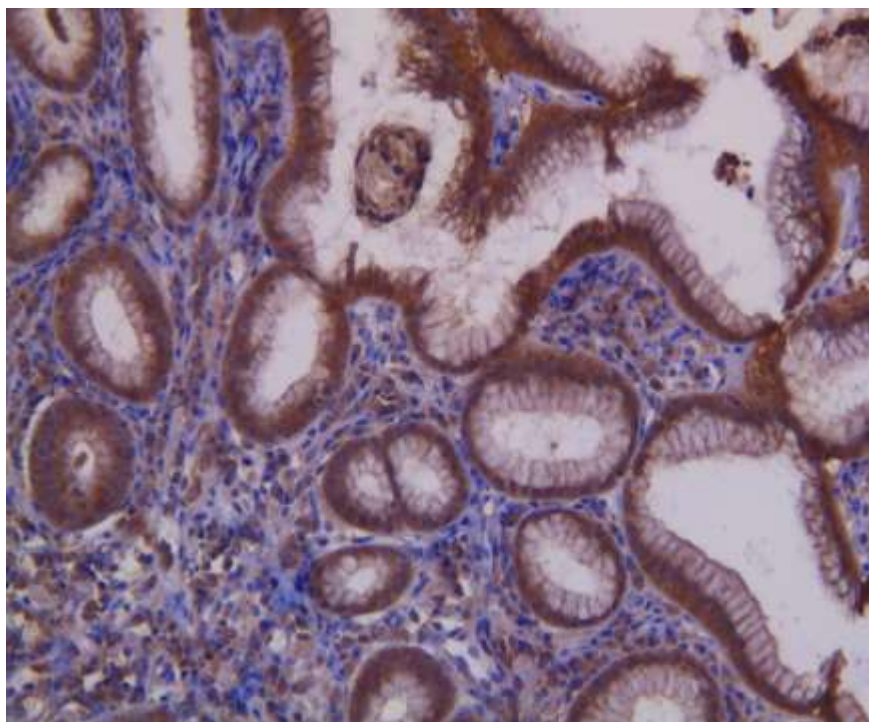


Рис. 4.6.7. Хронічний гастрит, інфікування *H. pylori*. Значна експресія TLR4 в СОШ. ІГХ реакція на TLR2. Мікрофото. Збільшення $\times 200$.

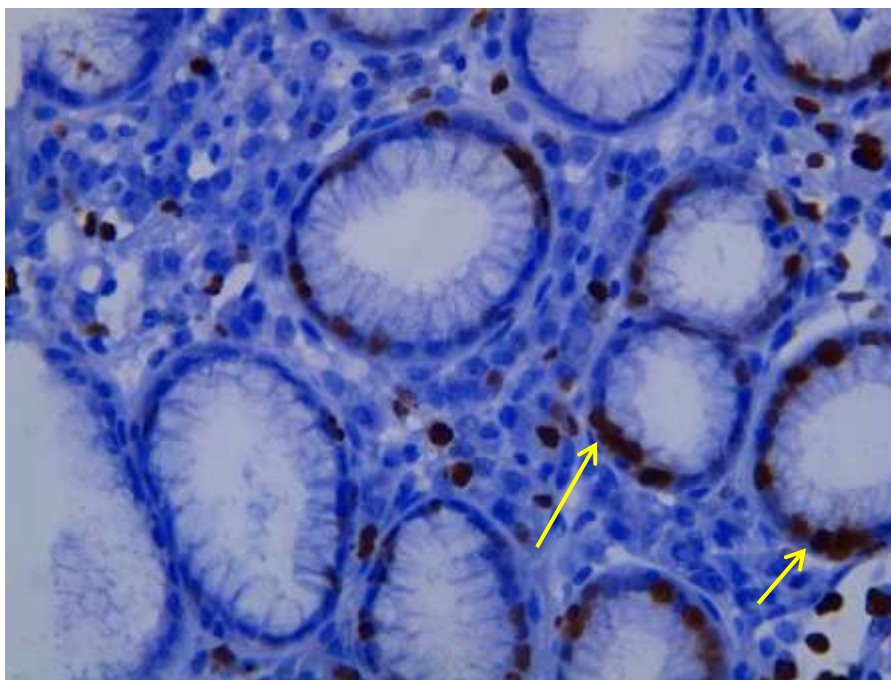


Рис. 4.6.8. Хронічний гастрит, інфікування *H. pylori*. Активація проліферативних процесів в залозах і власній пластинці СОШ. ІГХ реакція на Ki-67 (стрілки). Мікрофото. Збільшення $\times 400$.

- переважання III ступеню активності запалення (70,0 %) за ознаками наявності ПЯЛ, інфільтрації власної пластинки і ямкового епітелію СОШ макрофагами, лімфоїдними та поліморфноядерними лейкоцитами, явищ лейкопедезу і утворення лімфатичних фолікулів, проявів запальної інфільтрації залоз, дегенеративних змін епітелію;

- поява ознак атрофії у вигляді ентеролізації залоз і покривно-ямкового епітелію, витончення СОШ за рахунок укорочення ворсин та зменшення шлункових залоз із заміщення їх фіброзною тканиною та метаплазованим епітелієм, свідчення тривалого рецидивуючого патологічного процесу і недостатності репаративних можливостей СО;

- ступінь контамінації Н.р. відповідає інтенсивності проліферативних і деструктивних процесів у більш поверхневих шарах СОШ;

- значна експресія TLR2 в макрофагах і поверхневому епітелії та експресія

TLR4 в запальних клітинах власної пластинки і залозах відповідно осередку запалення і локалізації Н.р. Співвідношення $TLR4 / TLR3 = 1,22 \pm 0,2$ свідчить на більшу спорідненість Н.р. до TLR4, хоча експресія TLR2 також присутня і може свідчити про наявність інших симбіонтів мікробіому шлунку.

- CD68 ($2,2 \pm 0,1$) переважали в макрофагах ВП, незважаючи на наявність патологічних змін покривно-ямкового епітелію і залозах що відповідає локалізації Н.р. на поверхні СОШ, і підтверджує асоціативний зв'язок тканинного фагоцита із інфекційним фактором при ХГД.

- процеси репарації СОШ за рівнем маркера проліферативних процесів Ki-67 ($9,5 \pm 3,0$) мінімально виражені у стромі органу та значно представлені у власній пластинці і залозах, що відповідає осередку запалення і його ступеню.

В II групу (n = 32) увійшли підлітки з Н.р.-асоційованим ХГД на фоні ЖК ВВТТ. У 40,6 % обстежених підлітків із Н.р-асоційованим ХГД, що мають ознаки інфікування *S.albicans* виявлені множинні деструктивні ураження СОШ і ДПК. З них у 23,1 % пацієнтів множинні ерозії локалізовані в СОШ, а у решти – 76,9 % хворих на СОШ і ДПК. Окрім цього, у 25,0 % підлітків виявлені

гіперпластичні зміни, а у 3,1 % ознаки атрофії СОШ. У 75,0 % хворих цієї групи ХГД мав рецидивуючий перебіг – $2,9 \pm 0,19$ рази на рік з тривалістю захворювання більше 2 років.

При вивченні біоптатів СОШ у пацієнтів з ХГД, асоційованим з Н.р. на фоні інфікування грибами роду кандиди, власна пластинка СО органу була набряклого, в ній спостерігалось повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла. Визначалась запальна інфільтрація лейкоцитами ($30,2 \pm 9,6$ % клітин), яка була представлена, переважно, лімфоїдними клітинами і макрофагами танезначною кількістю ПЯЛ ($2,4 \pm 0,5$ % клітин) (рис. 4.6.9.). Інфільтрація ПЯЛ просвіту залоз (рис.4.6.10.). У 5,8 % біоптатів виявлялося проникнення ПЯЛ у поверхневі відділи СОШ. При визначенні висоти епітелію, виявлено її значне потоншення – $28,8 \pm 0,3$ мкм при нормі – $30,1 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,05$), що може свідчити про початок формування його дистрофічних змін. товщина слизового шару становила $135,1 \pm 0,5$ мкм (при нормі – $149 \pm 6,6$ мкм), що документує процеси зниження слизеутворюючої активності епітелію СОШ.

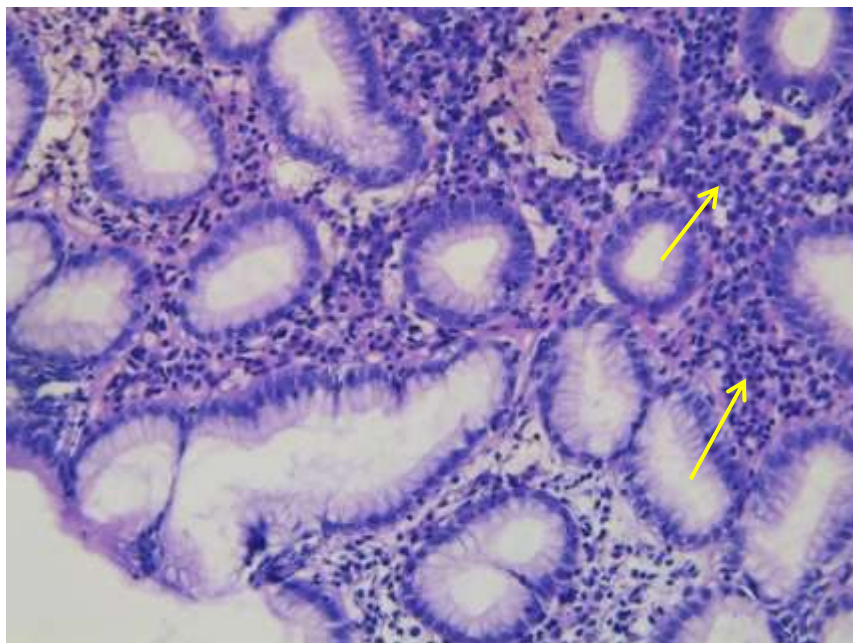


Рис. 4.6.9. Хронічний гастрит, поєднане інфікування *H. pylori* і *Candida albicans*. Запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки антрального відділу шлунка (стрілки). Збарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофото. Збільшення x200.

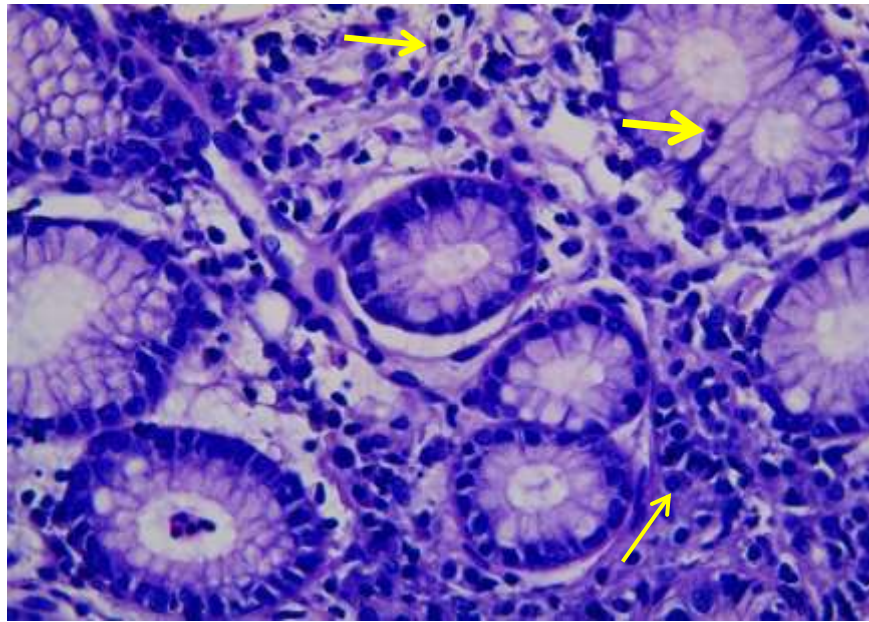


Рис. 4.6.10. Хронічний гастрит, поєднане інфікування *H. pylori* і *Candida albicans*. Інфільтрація просвіту залоз поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ). Антральний відділ шлунка. По убаванню товщини стрілки (ПЯЛ, лімфоцит, макрофаг). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Збільшення $\times 400$

В 47,1 % випадків морфологічно виявлені мікроерозивні зміни СОШ, що майже співпадало з результатами ендоскопії (40,6 %). Дані морфологічні зміни відповідали переважно II (23,5 %) і III (70,6 %) ступеню активності запального процесу, в той час, як I ступінь активності мав місце лише у 1 (5,9 %) біоптаті. На тлі ерозивних уражень СОШ у 47,1 % біопсій виявлені гіперпластичні зміни (52,9 %) та явища атрофії (17,6 %).

Наявність нейтрофільних гранулоцитів в запальних інфільтратах, як маркер високої активності, поєднувалася із виразністю альтеративних змін СОШ. Згідно літературних даних значення нейтрофілів в процесі ерадикації *H. pylori* на сьогодні неоднозначні та вивчені недостатньо. Однак, в ряді досліджень показано, що розвиток інфекції супроводжується нейтрофільною інфільтрацією СОШ і ступінь її активності чітко корелює із кількістю нейтрофілів [1, 2, 3, 208]. У власній пластинці СОШ хворих з поєднаним інфікуванням, виразна запальна інфільтрація була, на відміну від пацієнтів з

Н.р.-асоційованим ХГД без ознак ХК, переважно, на межі з м'язовою пластинкою. У них також виявляли гіперплазовані лімфоїдні фолікули, в яких спостерігалася активна проліферація лімфоїдних клітин (рис.4.6.11.) і формування в них реактивних центрів. У частині залоз СОШ виявлялися запальні клітини, переважно ПЯЛ (рис.4.6.12.). Патогістологічне дослідження СОШ дозволило виявити інфікування Н.р. та ідентифікувати в її поверхневих відділах гриби роду *Candida*, які були у вигляді колоній (рис. 4.6.13). В просвіті залоз і в слизових масах на поверхні слизової оболонки шлунка виявлені Н.р. (рис. 4.6.14.). Виявлені у частині спостережень поодинокі лімфоїдні скупчення по типу лімфоїдних фолікулів є неординарною морфологічною знахідкою з огляду на вік пацієнтів. Утворення фолікулів в СОШ при Н.р.-асоційованих ХГД з тривалим перебігом (більше двадцяти років) – явище розповсюджене для дорослих. Рання поява у підлітковому віці лімфоїдних фолікулів свідчить про наявність хронічного процесу з ознаками аутоімунізації, що передбачає важкий перебіг хвороби з подальшим формуванням атрофічних змін.

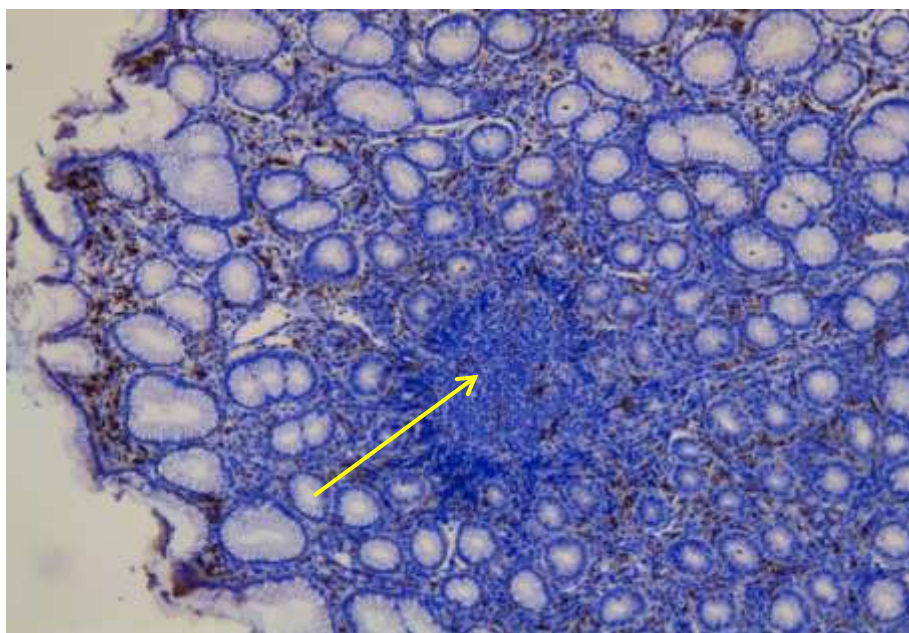


Рис. 4.6.11. Хронічний гастрит, поєднане інфікування Н.р. і *Candida*. Макрофагальна інфільтрація СОШ; утворення лімфоїдного фолікула (стрілка) у власній пластинці. ІГХ реакція на CD68. Мікрофото. Збільшення $\times 100$.

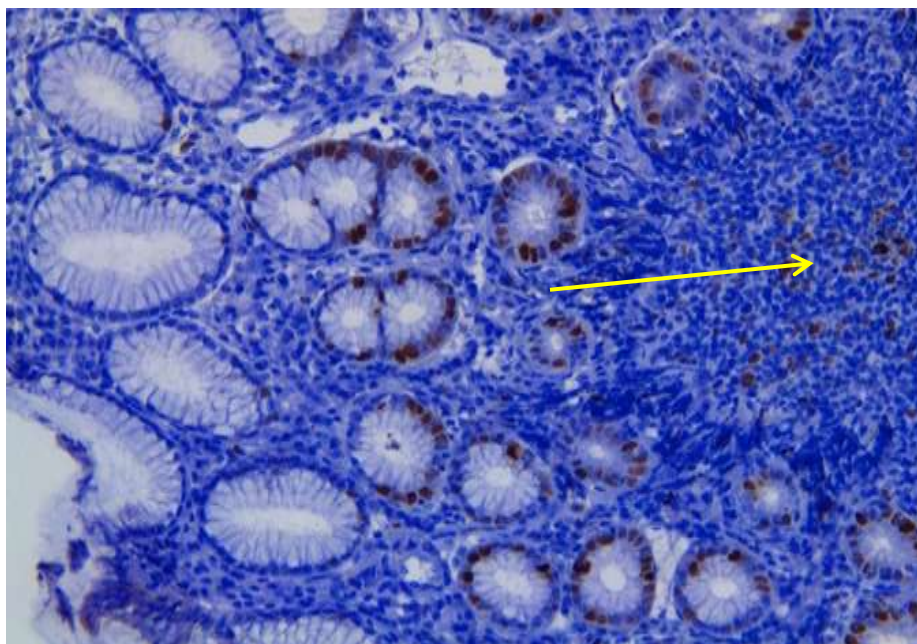


Рис. 4.6.12. Хронічний гастрит, поєднане інфікування Н.р. і *Candida*. Утворення лімфоїдного фолікула у власній пластинці слизової оболонки антрального відділу шлунка. ІГХ імична реакція на Кі-67. Мікрофото. Збільшення X200.

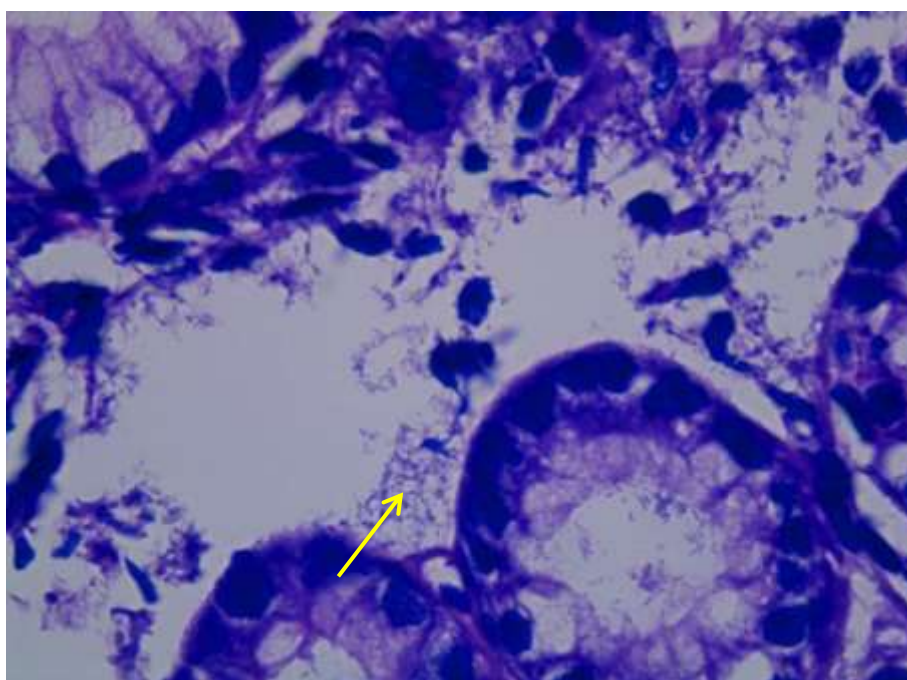


Рис. 4.6.13. Хронічний гастрит, поєднане інфікування Н.р. і кандидами. Колонії кандид (стрілка). Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофото. Збільшення $\times 400$

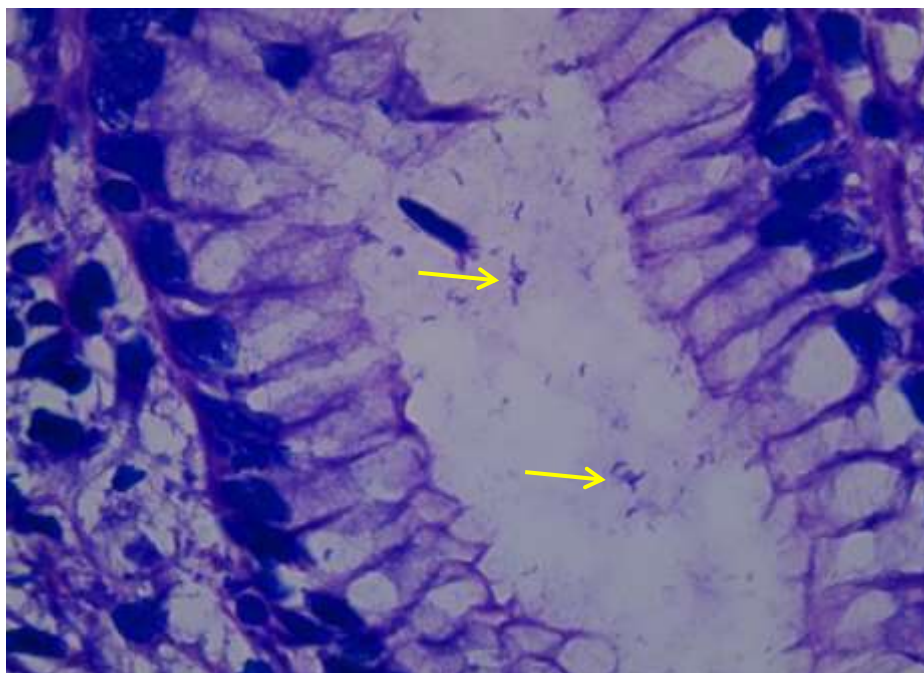


Рис. 4.6.14. Хронічний гастрит, поєднане інфікування Н.р. і кандидами. Н.р. в просвіті залози. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофото. Збільшення $\times 1000$.

У пацієнтів цієї групи Н.р. локалізувався як в слизових масах на поверхні покривного епітелію, так і в глибині ямок та просвіті частини залоз. Як видно із табл. 4.6.1. Н. рулогу виявлений морфологічно в 94,1 % біопсій. За ступенем контамінації збудником СОШ: виразна виявлена у 8 пацієнтів (47, 0 %), помірна – у 5 (29,4 %) та слабка – у 3 (17,6 %). Ступінь контамінації збудником не залежав від локалізації Н.р. на СОШ. При цьому, високий ступінь контамінації СОШ Н.р. відповідає ступеню активності запального процесу. Так гіперплазовані лімфоїдні фолікули, в яких спостерігається активна проліферація лімфоїдних клітин і дифузна запальна інфільтрація власної пластинки (рис.4.6.11.), а також залози, у яких виявлялись ПЯЛ (рис.4.6.10.), як ознаки високого ступеню активності патологічного процесу, зустрічались у випадках із високим ступенем контамінації Н.р.

Показники виявлення *Candida* в гістологічних препаратах СОШ у порівнянні із цитологічним дослідженням у СОПР наведено в табл. 4.6.2.

Як видно із табл. 4.6.2., методом цитологічного дослідження зішкрябу зі СО у підлітків з ознаками ХК в СОПР були ідентифіковані гриби роду кандиди

у 100,0 % пацієнтів, при подальшому морфологічному дослідженні біопсій СОШ взятих під час ендоскопічного обстеження підтвердило наявність збудника у 64,7 % випадків.

Таблиця. 4.6.2.

Частота виявлення Candida в гістологічних препаратах біоптатів шлунка і цитологічних препаратах СО ПР при Н.р.-асоційованих ХГД у підлітків з ХК ВВ ТТ

Показник	метод дослідження (цитологічний / морфологічний) та зміни	II група (n = 17)	
		виявлено	не виявлено
		абс. число (%)	абс. число (%)
Candida	цитологічне дослідження СОПР	17 (100,0)	-
	морфологічне дослідження СОШ	11 (64,7)*	6 (35,3)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між даними цитологічного і морфологічного дослідження

При ІГХ дослідженні СОШ виявлено, що макрофаги локалізуються у її власній пластинці. Спостерігається щільна запальна інфільтрація, представлена переважно лімфоїдними клітинами і макрофагами. Гістохімічна характеристика СОШ свідчить про високу функціональну активність макрофагів, оскільки показник їх маркера CD68 становить $2,06 \pm 0,1$ % клітин, що достовірно більше у порівнянні із пацієнтами з ХГД за відсутності асоціації із інфекційними агентами ($0,69 \pm 0,2$ % ($p < 0,05$)). Макрофагальна інфільтрація розповсюджується до глибоких шарів СОШ (рис.4.6.11.), що свідчить про більш значні запальні зміни в органі при наявності асоційованого інфікування у порівнянні з його відсутністю.

При ІГХ дослідженні СОШ виявлено активну експресію (у вигляді інтенсивного зафарбування) TLR2 і TLR4 на макрофагах, епітелії, в залозах і стромі СОШ, що відповідає високій активності запального процесу (рис.4.6.15., рис.4.6.16.). При вираженій експресії маркера в більшості клітин власної пластинки СОШ і в ядрах покривного епітелію виявлена і кишкова метаплазія (ентеролізація). Стрілка вказує на келихоподібні клітини, що притаманні кишківнику, серед епітеліоцитів СОШ (рис. 4.6.16.).

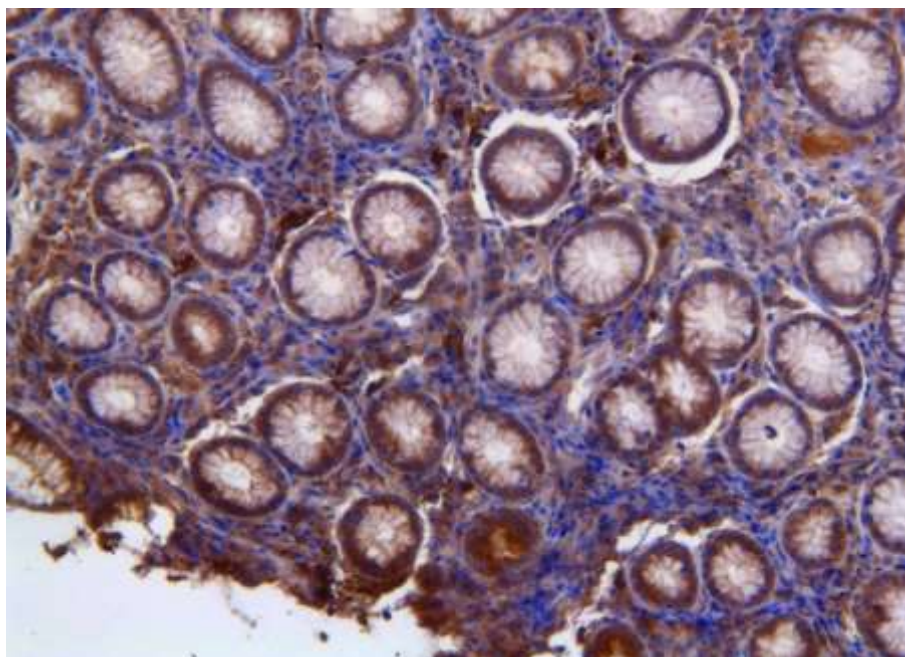


Рис. 4.6.15. Хронічний гастрит, поєднане інфікування Н.р. і кандидами. Виразна експресія TLR2 в залозах і стромі СОШ (коричнєве забарвлення). ІГХ реакція на TLR2. Мікрофото. Збільшення $\times 200$

На запальних клітинах, переважно макрофагах, а також на епітеліальних клітинах, в залозах і клітинах стромі гістологічний індекс експресії TLR4 становив $47,6 \pm 9,5$ % інтенсивності пофарбованих клітин, індекс експресії TLR2 – $52,5 \pm 8,4$ % інтенсивності пофарбованих клітин.

Співвідношення показників експресії TLR4 і TLR2 склали $47,6 \pm 9,5 / 52,5 \pm 8,4 = 0,93 \pm 0,16$. Сказане свідчить про розповсюдженість і високий рівень інтенсивності експресії обох видів рецепторів які були ініційовані PAMP Н.р. і кандид.

Гіперпластичні процеси в СОШ, які були представлені активною проліферацією лімфоїдних клітин (рис. 4.6.11) і формування в них реактивних центрів, а також гіперплазією залоз і проліферацією в них епітелію за наявності фігур мітозу (рис. 4.6.17.) має високий індекс проліферації Ki-67 – $11,8 \pm 2,4$ % проліферативних клітин, що свідчить про високий ризик патологічної проліферації при асоціації інфекційних факторів (рис.4.6.12.).

Отже, для підлітків, хворих на ХГД, асоційований з Н.р. та наявністю ознак ХК ВВТТ, характерне:

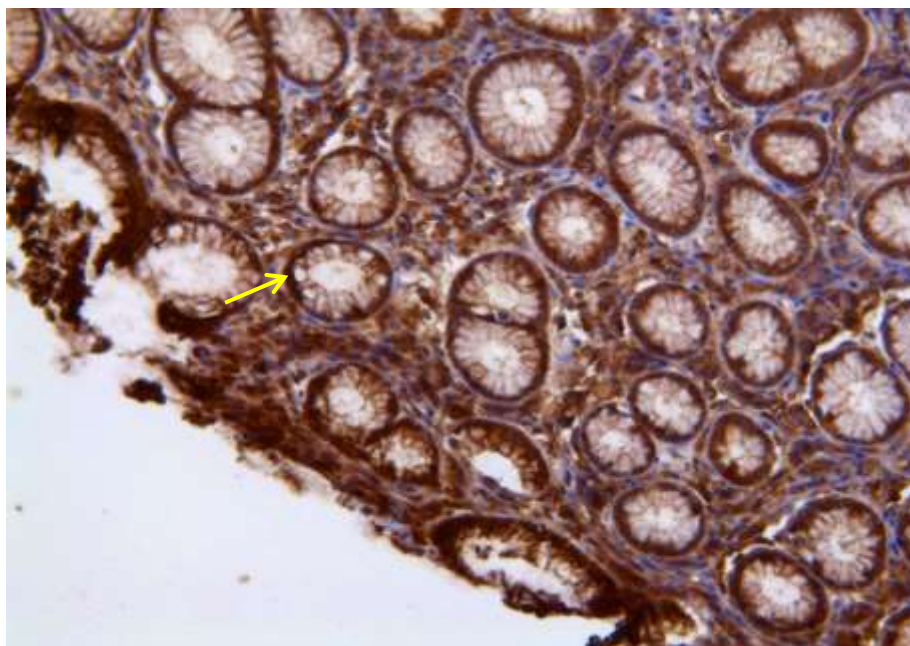


Рис. 4.6.16. Хронічний гастрит, поєднане інфікування Н.р. і кандидами. Виразна експресія TLR4 в залозах і стромі СОШ. ІГХ реакція на TLR4. Мікрофото. Збільшення $\times 200$.

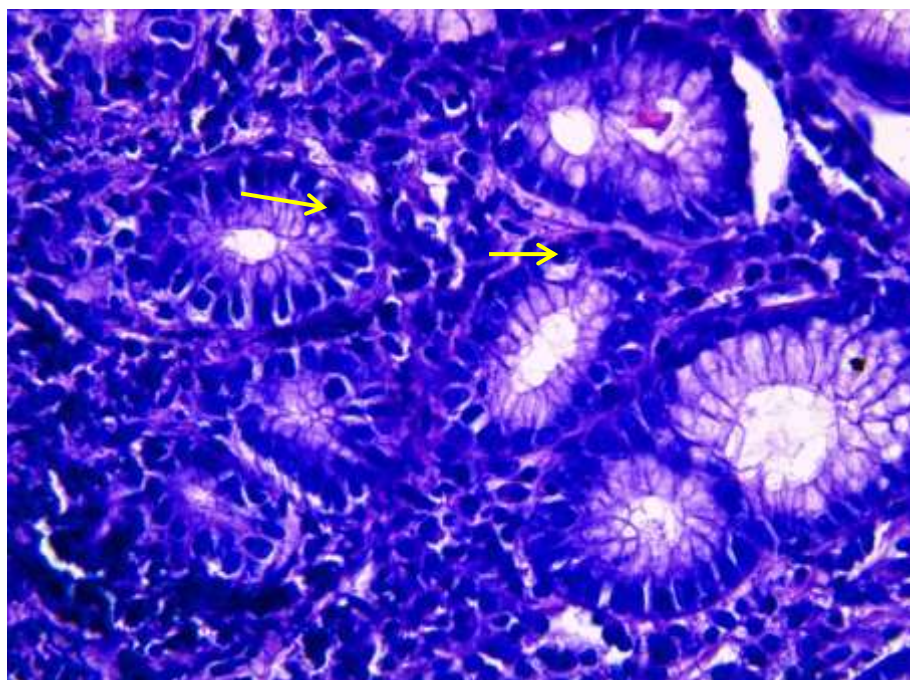


Рис. 4.6.17. Гіперплазія залоз, проліферація в них епітелію з наявністю фігур мітозу (стрілки). Антральний відділ шлунка. Поєднане інфікування Н.р. і кандидами. Забарвлення гематоксиліном і еозином Мікрофото. Збільшення $\times 400$

- в 70,6 % випадків найвищий (III) ступінь активності патологічного процесу з набряком власної пластинки СОШ, повнокрів'ям судин мікроциркуляторного русла і виразною запальною інфільтрацією лейкоцитами на межі з м'язовою пластинкою, наявністю гіперплазованих лімфоїдних фолікулів з активною проліферацією лімфоїдних клітин і формуванням в них реактивних центрів, нейтрофільних гранулоцитів в запальних інфільтратах, деструктивними змінами епітелію;

- експресія TLR2 і TLR4 на макрофагах і епітеліальних клітинах в залозах і клітинах строми із співвідношенням $TLR4 / TLR2 = 0,93 \pm 0,16$, що є свідченням зв'язків вказаних рецепторів із PAMP Н.р. і Candida. Переважання експресії TLR2 у підлітків цієї групи порівняно із пацієнтами з моноінфікуванням Н.р. свідчить про зв'язок даного рецептору із Candida.

- CD68 ($2,06 \pm 0,10$) макрофагальна інфільтрація більш глибоких шарів СОШ навколо лімфоїдного фолікула у власній пластинці, що відповідає глибині розповсюдження патологічного процесу при асоційованомі інфікуванні порівнянно із моноінфікуванням Н.р.

- високий індекс проліферації Ki-67 ($11,8 \pm 2,4$) в реактивних центрах епітелії залоз, що відповідає вираженості проліферативних ендоскопічних змін (поліпи) і морфологічних (ослизнення залоз).

В III групі підлітків ($n = 78$) з ХГД, не інфікованих Н.р., але з ознаками ЖК у 28,2 % обстежених виявлені деструктивні зміни СОШ і ДПК. З них у 77,3 % хворих виявлені множинні ерозивні зміни. У 22,7 % пацієнтів мали місце поодинокі ерозії, часто на фоні моторних порушень у вигляді ДГР. За локалізацією ерозивні зміни мали розповсюджений характер і у 22,7 % хворих виявлені тільки в СОШ, а у 72,7 % – як в СОШ, так і в ДПК. У 91,0 % підлітків даної групи тривалість захворювання була більше 2 років.

При цитологічному дослідженні СО ВВТТ на СОПР у 89,7 % пацієнтів були виявлені міцелярні форми *S.albicans*, у 10,3 % – у вигляді спор.

При морфологічному дослідженні у обстежених хворих даної групи підтверджені ознаки хронічного гастриту на підставі інфільтрації власної

пластинки й епітелію мононуклеарними клітинами. У власній пластинці слизової оболонки шлунку визначається помірний набряк, запальна інфільтрація макрофагами, лімфоїдними клітинами, плазмоцитами і еозинофільними лейкоцитами. Запальний інфільтрат був дифузного типу, лейкоцитарна інфільтрація становила $31,8 \pm 7,5$ клітин, ПЯЛ – $2,5 \pm 0,5$ клітин. При цьому, лімфоїдні фолікули не виявлялися. Спостерігається проникнення лімфоцитів і еозинофільних лейкоцитів в окремі залози (рис. 4.6.18.). При морфологічному дослідженні виявлено, що у пацієнтів цієї групи макрофаги локалізуються переважно в поверхневих відділах СОШ (рис.4.6.19.). Разом з тим виявляється гіперплазія залоз, які розташовані у середньому шарі власної пластинки СОШ (рис. 4.6.20.). Також відмічається мукоїдизація поверхнево розташованих залоз. Вказане є ознакою проліферативних змін СОШ, однак це прояв не фізіологічної, а патологічної регенерації (рис. 4.6.21.).

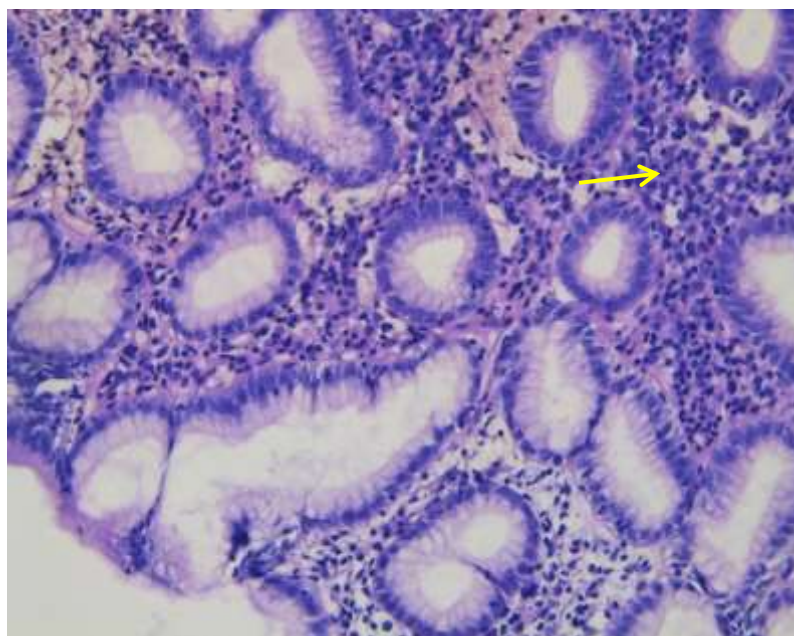


Рис. 4.6.18. Хронічний гастрит при інфікуванні кандидами. Дифузний запальний інфільтрат власної пластинки антрального відділу СОШ (стрілка). Збарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Збільшення x 200.

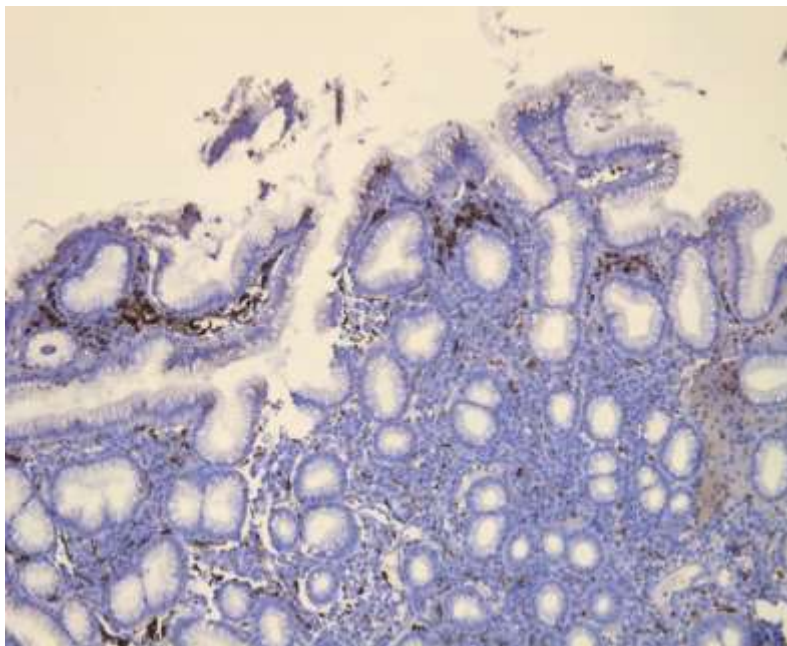


Рис.4.6.19. Хронічний гастрит при інфікуванні кандидами. Макрофагальна інфільтрація поверхневих відділів СОШ. ІГХ реакція на CD68 (коричнєве забарвлення). Мікрофото. Збільшення x 100.

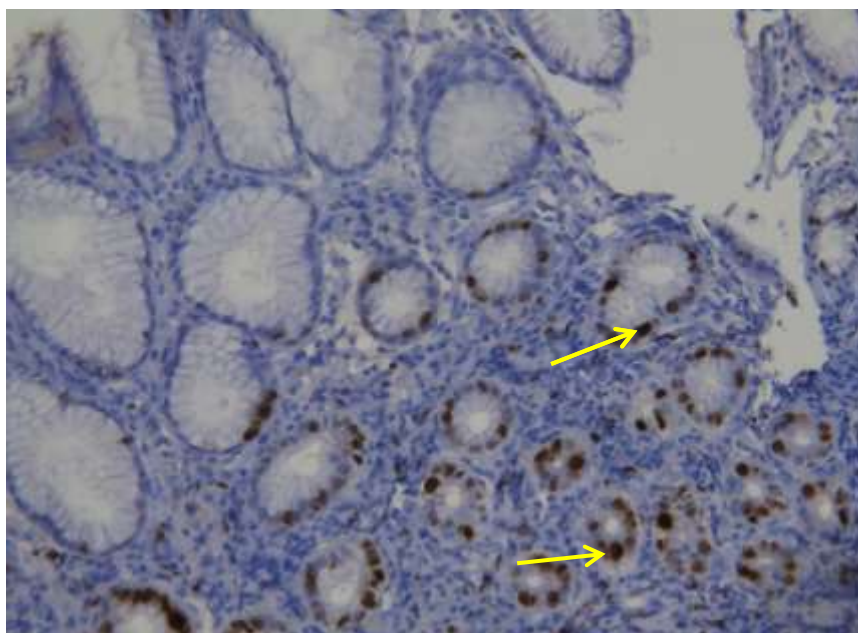


Рис. 4.6.20. Хронічний гастрит при інфікуванні кандидами. Проліферація епітелію залоз СОШ. ІГХ реакція на Ki-67 в епітеліоцитах залоз (коричнєве інтрануклеарне забарвлення). Антральний відділ шлунка. ІГХ метод. Мікрофото. Збільшення $\times 200$.

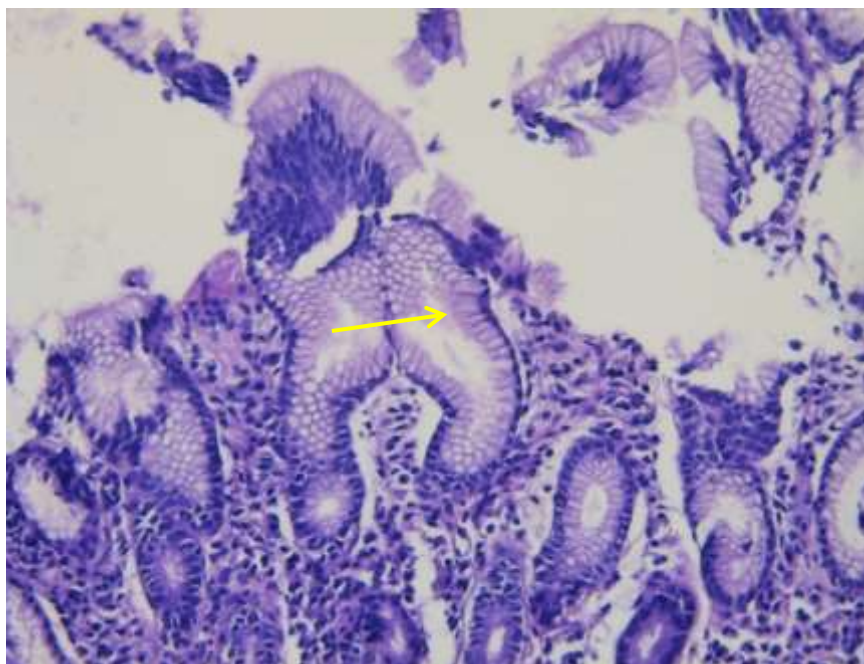


Рис. 4.6.21. Мукоїдизація поверхнево розташованих залоз слизової оболонки шлунку (стрілка). Гриби роду *Candida*. Антральний відділ шлунку. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Збільшення $\times 200$.

Вказані морфологічні зміни СОШ відповідають III ступеню активності запалення при ХГД. При дослідженні процесів репарації СОШ. Виявлено, що висота його епітелію становила $29,0 \pm 0,3$ мкм при нормі – $30,1 \pm 0,4$ мкм ($p > 0,05$), що свідчить про формування його дистрофічних змін. Вище вказане супроводжується зниженням слизоутворюючої функції СОШ, оскільки товщина слизу становила $130,4 \pm 0,5$ мкм при нормі – $149 \pm 6,6$ мкм ($p < 0,05$).

Стосовно ступеню активності запалення в СОШ виявлено, що в переважної більшості пацієнтів він був середній (63,3 %) та значний (30,0 %), в той час як мінімальна активність мала місце лише у 2 (6,7 %) пацієнтів. При цьому підтверджено відповідність ендоскопічно виявленим ерозивним змінам у 30,0 %, гіперластичним – у 46,7 % та атрофічним – у 6,7 % пацієнтів.

При патогістологічному дослідженні мікрофлори слизової оболонки виявлено, що в поверхневих відділах в просвіті залоз і в слизових масах на поверхні СОШ виявляються колонії грибків (рис. 4.6.22.).

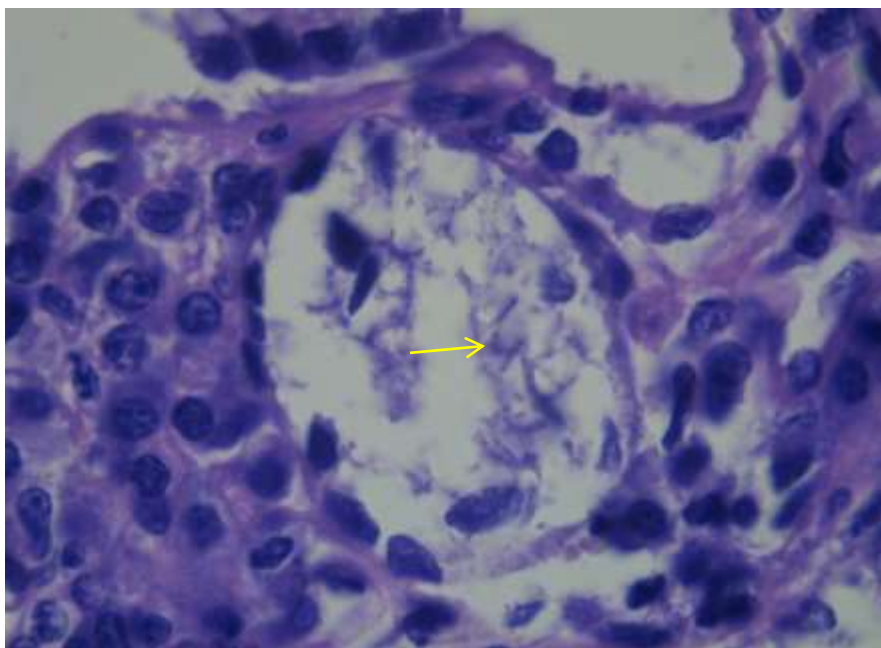


Рис. 4.6.22. Хронічний гастрит при інфікуванні кандидами. Колонії грибків в просвіті залози (стрілка). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Збільшення x1000

Частота виявлення кандид в гістологічних препаратах СОШ у порівнянні із цитологічним дослідженням у СО ПР наведено в таблиці 4.6.3.

Таблиця. 4.6.3.

Частота виявлення *Candida* в гістологічних препаратах біоптатів шлунка і цитологічних препаратах СО ПР при Н.р.-неасоційованих ХГД у підлітків з ХК ВВ ТТ

Показник	метод дослідження (цитологічний / морфологічний) та зміни	ІІІ група (n = 30)	
		виявлено	не виявлено
		абс. числ. (%)	абс. числ. (%)
Candida	цитологічне дослідження СОПР	30 (100,0)	
	морфологічне дослідження СОШ	23 (76,7)*	7 (23,3)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між даними цитологічного і морфологічного дослідження

Виявлення кандид в гістологічних препаратах біоптатів СО шлунка у пацієнтів із ХГД та ознаками ХК становило 76,7 % ($p < 0,05$) (табл.4.6.3), в той же час в СО РП кандиди ідентифіковані в у всіх 100,0 % пацієнтів. Методом цитологічного дослідження у підлітків з ознаками ХК в СО ПР були ідентифіковані кандиди у 100,0 % випадків, методом морфологічного дослідження біопсій – у 76,7 % пацієнтів ($p < 0,05$).

При ІГХ дослідженні біоптатів СОШ пацієнтів цієї групи, макрофаги локалізувалися переважно в поверхневих відділах слизової оболонки (рис. 4.6.19.). Рівень маркера макрофагів CD68 становив $1,9 \pm 0,1$ % пофарбованих клітин, що достовірно більше у порівнянні із підлітками із ХГД без асоціації із інфекційними агентами $0,69 \pm 0,2$ % пофарбованих клітин ($p < 0,05$). В роботах Абатурова О.Є. збільшення рівню CD68 мало місце при GagA (+) Н.р.-асоційованих хронічних гастритах [4] і їх мінімальний рівень був виявлений не у дітей контрольної групи з Н.р.-неасоційованим гастритом, а у GagA(-) Н.р.-асоційованих ХГ, що свідчить про можливу роль інших інфекційних причин у формуванні захворювання.

При ІГХ дослідженні СОШ виявлено активну експресію TLR2 покривним епітелієм і епітелієм поверхнево розташованих залоз. Гістологічний індекс у цих пацієнтів становив $58,7 \pm 5,7$ %. При цьому, глибше розташований епітелій залоз проявляв негативну реакцію на цей показник. В стромі активна експресія маркера спостерігалася в макрофагах і лімфоїдних клітинах. Причому позитивне забарвлення макрофагів спостерігається і в глибше розташованих шарах слизової оболонки органу (рис. 4.6.21.).

Експресія TLR4 також була присутня за локалізацією в тих самих структурах, як і TLR2, однак вона була менш виразною (рис. 4.6.22.) і рівень її за гістологічним індексом становив $35,2 \pm 4,3$. Відношення TLR4 / TLR2 склало $0,60 \pm 0,06$, що достовірно нижче, ніж у пацієнтів I і II груп та, скоріш за все, обумовлено відсутністю Н.р.

У підлітків цієї групи спостерігалася легка гіперплазія залоз, розташованих в середньому шарі власної пластинки слизової оболонки шлунка, як одна із ознак проліферативних процесів. Також відмічалася мукоїдизація поверхнево розташованих залоз слизової оболонки, що є ознакою патологічної регенерації (рис. 4.7.21.). Вказані зміни супроводжувались високим показником маркера проліферації Ki-67 в епітелії залоз, який за індексом проліферації досягав $11,2 \pm 2,5$ % пофарбованих клітин (рис. 4.6.20.).

Отже, отримані дані дають підстави констатувати, що для підлітків з

ХГД, який перебігає на фоні ХК ВВТТ, характерний:

- у третини пацієнтів (63,3 %) III ступінь, а у 30,0 % – II ступінь активності патологічного процесу у вигляді інфільтрації власної пластинки і епітелію мононуклеарними елементами із запальним інфільтратом дифузного типу без лімфоїдних фолікулів, проникненням лімфоцитів і еозинофільних лейкоцитів в окремі залози, гіперплазією залоз у більш глибоких шарах СОШ та мукоїдизацією поверхневих залоз, як ознак патологічних проліферативних змін.

- CD68 ($1,9 \pm 0,1$) макрофагальна інфільтрація переважно в поверхневих відділах СОШ, відповідає локалізації інфекційного фактора, менше виражена порівнянно із I-II групами, яким притаманні деструктивні форми.

- максимальний рівень експресії TLR2 в епітелії СОШ та епітелії поверхневих залоз, у більш глибоких шарах на макрофагах і лімфоїдних клітинах, що відповідає локалізації моноінфікуванню *Candida*.

- менша експресія TLR4 в покривному епітелії СОШ та епітелії поверхневих залоз з найменшим співвідношенням $TLR4 / TLR2 = 0,6 \pm 0,06$, що відповідає відсутності Н.р., РАМП якого реагує із TLR4.

- високий індекс проліферації Ki-67 ($11,2 \pm 2,5$) в епітелії поверхнево розміщених залоз і залозах середнього шару СОШ, що відповідає проліферативним ендоскопічним і морфологічним змінам.

У підлітків IV групи, хворих на ХГД без інфікування Н.р. і проявів хронічного кандидозу ВВ ТТ ($n = 32$), деструктивні зміни СОШ і ДПК виявлені лише в 1 (3,1 %) випадку у вигляді поодинокі ерозії СО ДПК за наявності ДГР. 87,5 % хворих цієї групи мали рецидивуючий перебіг захворювання з тривалістю більше 2 років. Незважаючи на тривалий перебіг ХГД, у 84,4 % пацієнтів ураження СОШ і ДПК були еритематозними, а гіперпластичних і атрофічних змін СО виявлено не було взагалі. При цитологічному дослідженні СО ВВТТ (СОПР і СОШ) *S.albicans* не ідентифікована.

Морфологічна картина СОШ у пацієнтів цієї групи, характеризувалася легкою запальною інфільтрацією і легким набряком власної пластинки. Запальна інфільтрація представлена поодинокими макрофагами і лімфоїдними клітинами

17,5 ± 7,8 % клітин (рис. 4.6.23.), що підтверджує наявність хронічного запального процесу. У власній пластинці СОШ відсутні лімфоїдні скупчення, лімфоїдні фолікули, плазмоцити, еозинофільні лейкоцити, ознаки проникнення запальних клітин в залози, а також не виявлені ознаки гіперплазії залоз, мукоїдизації поверхнево розташованих залоз СО, що відповідає I ступеню активності запалення (78,2 %). II ступінь активності запалення мав місце у 21,8 % пацієнтів, а ознак, характерних для III ступеню не виявлено взагалі.

Висота епітелію становила $30,9 \pm 0,4$ мкм при нормі – $30,1 \pm 0,4$ ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність його дистрофічних змін. Товщина слизу на СОШ склала $135,1 \pm 0,5$ мкм (при нормі – $149 \pm 6,6$ мкм), що може свідчити про знижену функціональну активність епітелію.

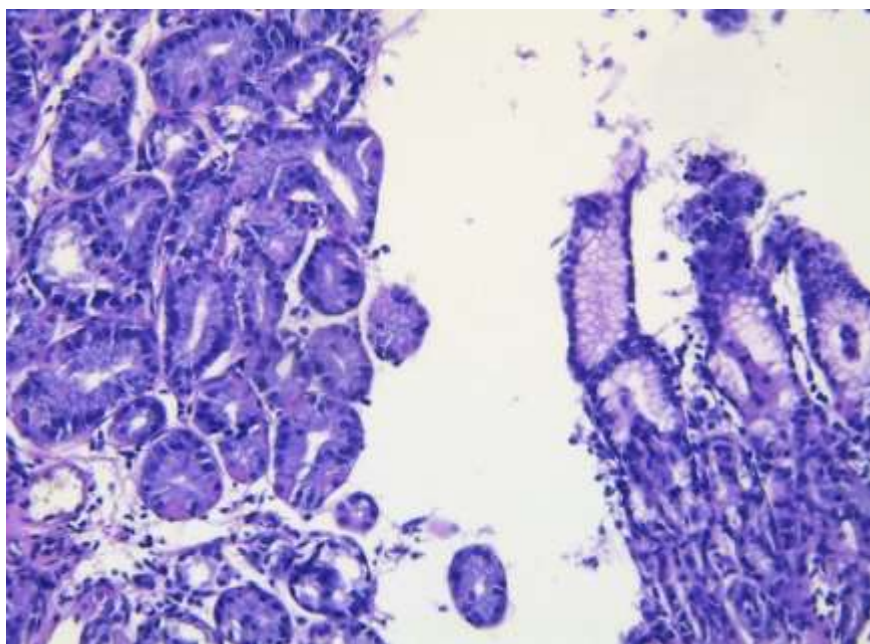


Рис. 4.6.23. Легка запальна інфільтрація власної пластинки СОШ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофото. Збільшення $\times 100$.

При патогістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки шлунка Н.р. і грибів роду кандиди не було виявлено.

При ІГХ дослідженні СОШ документована незначна кількість макрофагів (CD68), які рівномірно розташовані у товщі власної пластинки слизової оболонки шлунка (рис. 4.6.24.). Їх рівень склав $0,69 \pm 0,20$ %, що достовірно

нижче, ніж у пацієнтів I-III груп – $2,2 \pm 0,1$, $2,06 \pm 1,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Отже відсутність інфекційного фактору і асоційованого із ним запального процесу, не потребує збільшення тканинних фагоцитів і відповідно підвищення CD68.

При вивченні експресії TLR2, гістологічний індекс у пацієнтів цієї групи становив $23,2 \pm 2,6$ % в парієнтальних клітинах залоз тіла шлунка (рис. 4.6.25.), у вигляді ядерного зафарбування, що ідентифікує їх наявність. В клітинах залоз, епітелію експресія маркера даного рецептора була негативною. Присутня незначна його експресія на макрофагах у товщі власної пластинки СОШ. Що стосується експресії TLR4, то гістологічний індекс у цих пацієнтів становив $24,8 \pm 3,4$ % на клітинах власної пластинки і залозах. Також була виявлена незначна його експресія на макрофагах у товщі власної пластинки СОШ. Експресія TLR4 у парієнтальних клітинах залоз, була також присутня, однак менш виразна (рис. 4.6.26.) порівняно рівнем експресії TLR2. Незначна експресія цього рецептора не виключає присутності інших мікроорганізмів мікробіому СОШ. Співвідношення TLR4 / TLR2 у пацієнтів цієї групи становило $1,08 \pm 0,1$, що свідчить про відсутність підвищення їх рівня експресії за відсутності досліджуваних інфекційних факторів і зв'язаного із ними запального процесу.

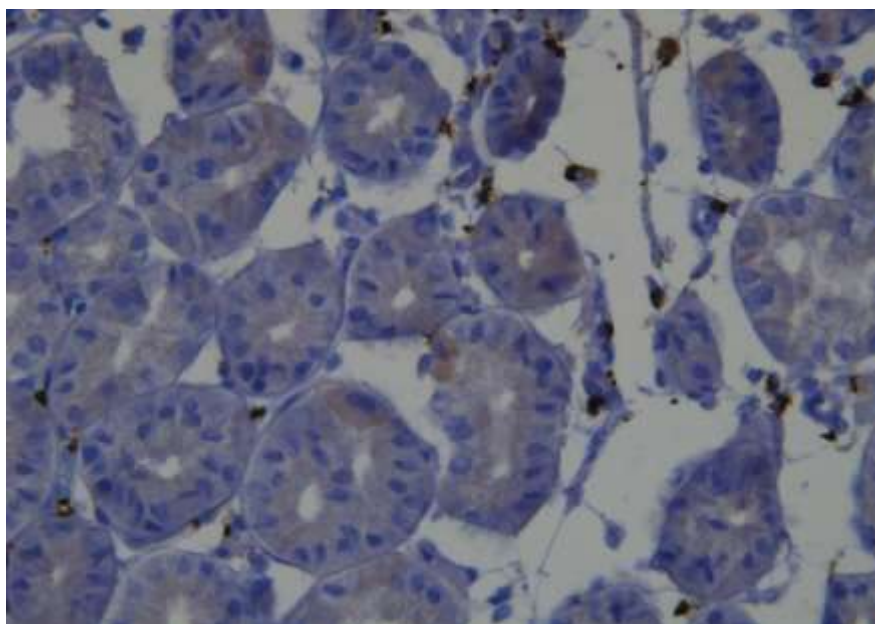


Рис. 4.6.24. Помірно виражена макрофагальна інфільтрація (коричнєве забарвлення) власної пластинки СОШ. ІГХ реакція на CD68 Мікрофото. Збільшення x 400

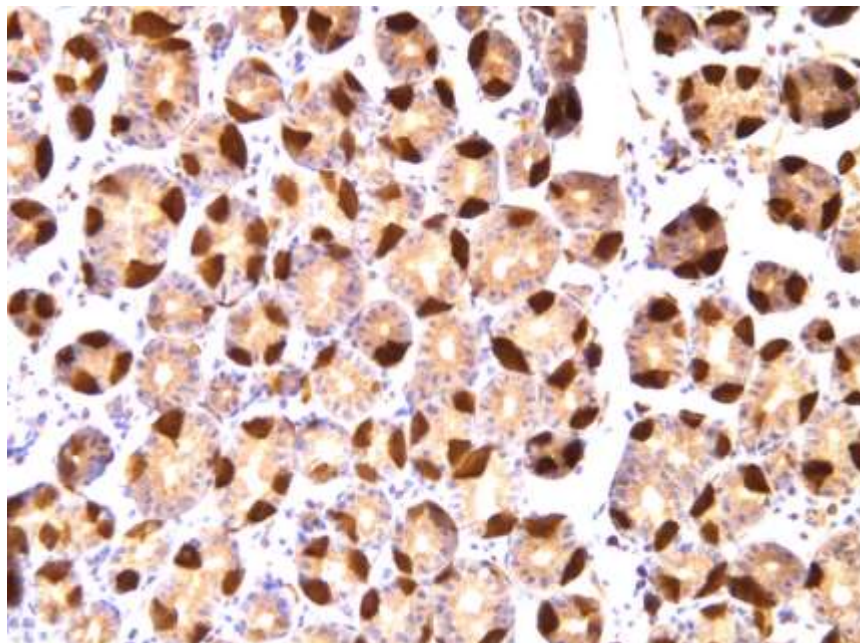


Рис. 4.6.25. Негативна експресія TLR2 у власній пластинці і залозах СОШ. ІГХ реакція на TLR2. Мікрофото. Збільшення x 400

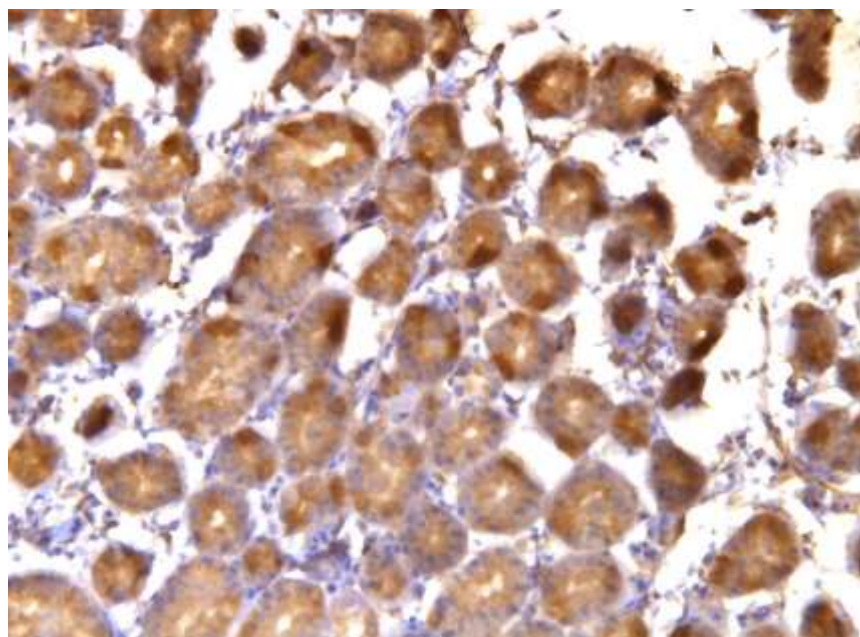


Рис. 4.6.26. Слабопозитивна експресія TLR4 у клітинах власної пластинки і залозах СОШ. ІГХ реакція на TLR2. Мікрофото. Збільшення x 400

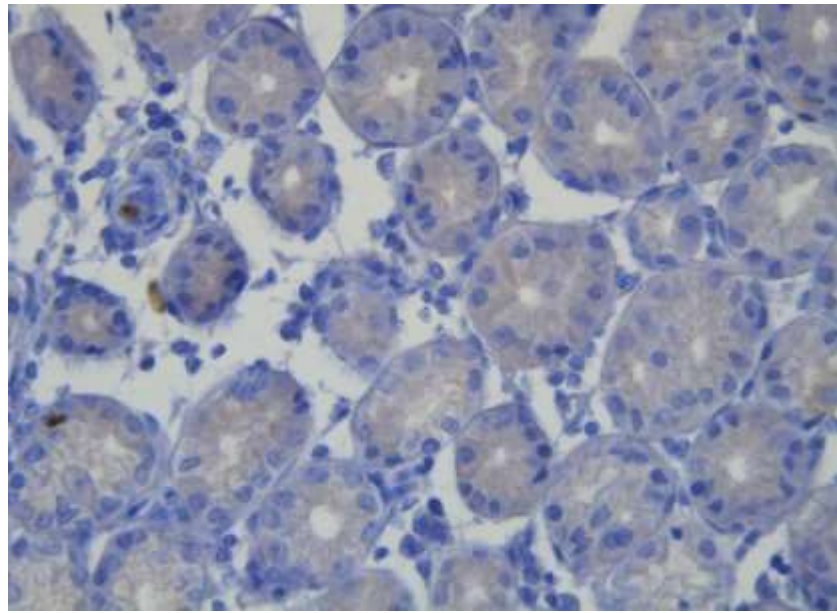


Рис. 4.6.27. Низький рівень проліферативної активності в СОШ. ІГХ реакція на Ki-67 (коричнєве забарвлення). Мікрофото. Збільшення x 400

При з'ясуванні стану процесів проліферації, її маркер Ki-67 був низький і складав $0,73 \pm 0,6$ проліферованих пофарбованих клітин (рис. 4.6.27.), що відповідає відсутності інфікування і високих ступенів запального процесу. Лише в одному випадку була виявлена вогнищева гіперпластична проліферація в межах епітелію СОШ, що відповідає ступеню поверхневого запального процесу за відсутності морфологічних ознак гіперплазії. Отже відсутність посиленої загибелі клітин, в свою чергу не приводить до ініціації посиленої проліферативної активності епітеліоцитів, що супроводжувалась би вираженою інфільтрацією плазмоцитами / еозинофільними лейкоцитами. Виявлені особливості свідчать про низький ступінь активації запальних процесів в СОШ у пацієнтів цієї групи за відсутності інфікування.

Таким чином, для підлітків з ХГД без асоціації з Н.р. за відсутності ХК ВВТТ, характерна:

-незначна активність (I ступеню) хронічного запалення у 78,2 % пацієнтів з інфільтрацією СОШ макрофагами, які рівномірно розташовані у товщі власної пластинки ($0,69 \pm 0,2$ клітин CD68) за відсутності морфологічних ознак гіперплазії

- наявність мінімальної експресії TLR2 ($23,2 \pm 2,6$) і TLR4 ($24,8 \pm 3,4$) в макрофагах власної пластинки, мінімальної експресії TLR4 у власній пластинці і залозах може свідчити про наявність не досліджувальних представників мікробіому СОШ, що мають відповідні PAMP. Виразна експресія TLR2 в парієтальних клітинах СОШ виявляється за відсутності експресії даних рецепторів у клітинах власної пластинки і залозах, отже може свідчити про відсутність інфекційних агентів. Наявність мінімальної експресії TLR4 у клітинах власної пластинки і залозах СОШ виявляється за менш вираженої експресії в парієтальних клітинах – навпаки про наявність бактерії. Відповідно співвідношенні $TLR4 / TLR2 = 1,08 \pm 0,13$. У випадку наявності експресії TLR4 ($25,2 \pm 1,6$) і TLR2 ($24,9 \pm 2,0$) у вигляді ядерного фарбування парієтальних клітин, може свідчити просто про відсутність інфекційного фактору.

- вогнищева гіперпластична проліферація в межах епітелію СОШ із низьким індексом проліферації (Ki-67), який складає $0,7 \pm 0,6$.

Молекулярні механізми впливу асоційованої хейкобактерно-кандидозної інфекції на формування, перебіг оцінювали за рівнем експресії TLR4 і TLR2, молекулярні механізми репаративні процеси за маркером макрофагів (CD68), маркером проліферації (Ki-67).

При вивченні розташування маркера макрофагів CD68 – основних клітин ІС, які мають високу фагоцитарну здатність і бактерицидність, беруть участь в індукції гуморального і клітинного імунітету, здатні знищувати патогенні й апоптозні клітини, при патологічному процесі в СОШ при ХГД в залежності від асоціації із інфекційним фактором, виявлено закономірності у інтенсивності його виявлення і локалізації.

Нами здійснено імуногістохімічне дослідження СО ВВТТ з визначенням рівню CD-68, як специфічного маркера запального процесу (табл.4.6.4.).

Так у I групі CD68 переважали в макрофагах власної пластинки, незважаючи на наявність патологічних змін покривно-ямкового епітелію і залозах у II групі – навколо утвореного лімфоїдного фолікула у власній пластинці, у III групі – у поверхневих відділах СОШ, у IV групі – незначна

Рівень CD-68 в СО шлунку у обстежених підлітків із ХГД (n = 67)

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 17)	III група (n = 30)	IV група (n = 10)
	$M_1 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_3 \pm m$	$M_4 \pm m$
CD-68 (% пофарбованих клітин в полі зору)	$2,2 \pm 0,1^*$	$2,06 \pm 0,1^{***}$	$1,9 \pm 0,1^{****}$	$0,69 \pm 0,2^{**}$

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між I і III групами, ** – між I і IV, *** - між II і VI, **** – між III і VI

кількість макрофагів CD68 рівномірно у товщі власної пластинки. Таким чином, CD68, як маркер макрофагів – тканинних фагоцитів, присутній у безпосередньому осередку запального процесу, локалізація якого обумовлена асоціаційним зв'язком із інфекційним фактором ХГД.

Як видно із табл.4.6.4. рівень маркеру запалення CD-68 був достовірно вищим в групах підлітків з ХГД, асоційованим із інфекційним фактором. Так, в I групі він становив $2,2 \pm 0,1$ %, в II – $2,06 \pm 0,1$ %, в III $1,9 \pm 0,1$ % проти $0,69 \pm 0,2$ % у хворих з ХГД без асоціації з Н.р. та ХК ($p < 0,05$). Що до локалізації, виявлено збільшення CD68–маркера на макрофагах в межах епітелію, безпосередньо під ним і у найбільш пошкоджених ділянках при ХГД Н.р.-асоційованих, і неасоційованих з Н.р., із асоціацією із кандидами і без ознак ХК ВВТТ у порівнянні із ХГД без асоціації із інфекційним фактором. Що підтверджує роль макрофагів, як координаторів імунної відповіді при контакті із патогеном. Достовірно більше CD-68 в групі із Н.р. $2,2 \pm 0,1$ порівнянні із групою підлітків з ХК – $1,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Отже ступінь активації, можливо, залежить від виду патогену, виду PAMP і TLR. Так як контакт із PAMP мікроорганізму призводить до активації самого макрофагу і збудження TLR макрофагу, що в свою чергу збільшує синтез прозапальних цитокинів.

Розвиток патологічного процесу при ХГД і його трансформація в хронічний або автоімунний процес залежить від впливу інфекційних агентів через групу розпізнавальних рецепторів які ініціюють вроджену імунну відповідь. Вивчення експресії TLR4 і TLR2 від яких залежить ідентифікація Н.р. і Candida,

ефективна ерадикація патогенного інфекційного агента, репарація пошкоджених тканин та одужання пацієнта у обстежених підлітків з ХГД показали значну експресію TLR2 в макрофагах і поверхневому епітелії, TLR4 у запальних клітинах власної пластинки і залозах.

ІГХ оцінка ступеню експресії TLR4, що реагує на вторгнення інфекційного агента та ініціює активацію факторів вродженого імунітету продемонстровано в табл.4.6.5.

Таблиця. 4.6.5.

Рівень експресії TLR4 у обстежених підлітків із ХГД (n = 40)

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 10)	III група (n = 10)	IV група (n = 10)
	M ₁ ± m	M ₂ ± m	M ₃ ± m	M ₄ ± m
TLR4 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	50,4 ± 8,7*	47,6 ± 9,5	35,2 ± 4,3	24,8 ± 3,4

Примітка: різниця достовірна (p < 0,05) * - між I і IV групами, ** - між II і IV, *** - між III і VI групами

Як видно із табл.4.6.5. рівень експресії TLR4 достовірно переважає в групах хворих з Н.р.-асоційованим ХГД. Так, у I групі він становить 50,4 ± 8,7 % (p = 0,01), у II – 47,6 ± 9,5 % (p=0,03) у порівнянні із IV групою (24,8 ± 3,4), отже інфікування Н.р. супроводжується підвищенням експресії TLR4. За відсутності Н.р. у III групі рівень експресії становить (35,2 ± 4,3 %), що достовірно не відрізняється від IV групи без інфекційного фактору (p = 0,07), у порівнянні із I групою (50,4 ± 8,7 %) (p = 0,14) і II групою (47,6 ± 9,5 %) (p = 0,25) достовірних відмінностей не виявлено.

ІГХ оцінка ступеню експресії TLR2 продемонстровано в табл.4.6.6.

Таблиця 4.6.6.

Рівень експресії TLR2 у обстежених підлітків із ХГД (n = 40)

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 10)	III група (n = 10)	IV група (n = 10)
	M ₁ ± m	M ₂ ± m	M ₃ ± m	M ₄ ± m
TLR2 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	42,6 ± 8,0*	52,5 ± 8,4**	58,7 ± 5,7***	23,2 ± 2,6

Примітка: різниця достовірна (p < 0,05) * - між I і IV групами, ** - між II і IV, *** - між III і VI групами

Як видно із табл.4.6.6. рівень експресії TLR2 у I групі він становив $42,6 \pm 8,0 \%$ ($p = 0,03$), у II – $52,5 \pm 8,4 \%$ ($p = 0,004$), у III – $58,7 \pm 5,7 \%$ ($p = 0,0001$) проти IV групи – $23,2 \pm 2,6 \%$ пацієнтів із ХГД не інфікованих Н.р. і кандидами, що свідчить про роль інфекційного фактору у збудженні TLR2, які у подальшому є ініціаторами синтезу прозапальних цитокінів, а останні відіграють важливу роль у розвитку запального процесу. Найбільша експресія рецептора була у хворих III групи, які мали ХГД на тлі ХК ВВТТ проти пацієнтів I групи, інфікованих Н.р., що свідчить про те, що *Candida* ініціює вищий ступінь експресії TLR2, ніж Н.р.

Співвідношення TLR4 / TLR2 продемонстровано в табл.4.6.7.

Таблиця 4.6.7.

Співвідношення TLR4 / TLR2 у обстежених підлітків із ХГД (n = 40)

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 10)	III група (n = 10)	IV група (n = 10)
	$M_1 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_3 \pm m$	$M_4 \pm m$
Співвідношення TLR4 / TLR2	$1,22 \pm 0,21^*$	$0,93 \pm 0,16^{**}$	$0,6 \pm 0,06^{***}$	$1,08 \pm 0,13$

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) *- між I і III групами ($p = 0,007$), ** – між II і IV групами ($p = 0,001$), *** – між III і VI групами ($p = 0,001$)

Як видно із таблиці 4.6.7. Співвідношення TLR4 / TLR2 у I групі склало $1,22 \pm 0,21$. Отже, в наявності перевага на користь TLR4, який є розпізнавальним рецептором PAMP Н.р. (LPS).

В II групі TLR4 і TLR2 на макрофагах власної пластинки, епітеліальних клітинах, клітинах строми зі співвідношенні TLR4 / TLR2, як $0,93 \pm 0,16$. В III групі TLR2 епітелій СОШ і епітелій поверхневих залоз, у більш глибоких шарах на макрофагах і лімфоїдних клітинах. TLR4 із меншою експресією на покривному епітелії і епітелії поверхневих залоз зі співвідношенні TLR4 / TLR2, як $0,6 \pm 0,06$. Отже в наявності перевага на користь TLR2, який є розпізнавальним рецептором PAMP *Candida* (зимозан), що підтверджує етіопатологічну роль кандидозу у розвитку ХГД. В IV групі експресія TLR2 в парієтальних клітинах, TLR2 і TLR4 у макрофагах власної пластинки. TLR4 / TLR2- $1,08 \pm 0,13$. При відсутності інфекційного фактору співвідношення TLR4

/ TLR2 близько 1,0, при наявності Н.р. і Candida – TLR4 / TLR2 також близько 1,0. В групі ХГД без інфекційного фактору TLR4 і TLR2 виявляються у малому ступені експресії, що може бути прийняте за норму без вторгнення інфекційного агента і без ініціації вродженої імунної відповіді.

Індекс більше 1,0 свідчить про присутність Н.р., як моноінфікування. Індекс менше 1,0 – моноінфікування Candida. При наявності асоціації Н.р. і Candida, або відсутності інфекційного фактору взагалі має проявитись експресія TLR4 і TLR2 однаково, відповідно співвідношення має приблизитись до 1,0. Однак наявність різного ступеню інфікування, або присутність інших представників мікробіому вірогідно впливає на відхилення індексу від одиниці. Таким чином, вказаний індекс можливо використовувати як маркер моноінфікування.

Різний ступінь активності патологічного процесу обумовлений співвідношенням процесів апоптозу і проліферативної активності епітелію, в основі якого порушення клітинного оновлення і регенерації СОШ реалізує послідовність стадій від неатрофічного гастриту через ерозивний до атрофічного. Специфічний ІГХ маркер проліферації тканини – антиген Ki-67 присутній у всі активні фази клітинного циклу, що дозволив достовірно вивчити проліферативну активність патологічного процесу в СОШ при ХГД і оцінити перспективу нормальної регенеративної функції СО.

Так, в I групі пацієнтів за показником Ki-67, висока проліферативна активність зосереджена у власній пластинці і залозах, що свідчить про значну регенеративну здатність у даній зоні патологічного процесу.

В II групі обстежених морфологічне підтвердження гіперпластичних змін залоз та деструкції СОШ супроводжуються високим рівнем Ki-67 в реактивних центрах епітелію залоз. Вказане свідчить про високий ризик патологічної регенерації СОШ.

Особливістю СОШ хворих III групи є дифузна лейкоцитарна інфільтрація без формування лімфоїдних фолікул і високий рівень гіперпластичних процесів із залученням залоз у глибоких шарах СОШ з мукоїдизацією поверхневих

залоз. Вище вказане супроводжується високим рівнем Ki-67 в поверхневих і більш глибоко розташованих залоз із перспективою розвитку їх атрофії, порушення КУФ та ризику розвитку гіпоацидності.

В IV групі підлітків виявлена вогнищева проліферація в межах епітелію із відповідним помірним рівнем Ki-67, що свідчить про велику вірогідність нормальної регенераторної здатності СОШ.

Показники клітинного оновлення СОШ у обстежених підлітків із ХГД, її проліферативну активність продемонстровано в табл.4.6.8.

Таблиця 4.6.8.

Імуногістохімічна характеристика проліферативної активності репаративних процесів СО шлунку (Ki-67) у обстежених підлітків із ХГД

(n = 67)

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 17)	III група (n = 30)	IV група (n = 10)
	M ₁ ± m	M ₂ ± m	M ₃ ± m	M ₄ ± m
Ki-67 (% пофарбованих клітин в полі зору)	9,5 ± 3,0*	11,8 ± 2,4**	11,2 ± 2,5***	0,7 ± 0,6

Примітка: різниця достовірна (p < 0,05) * - між I і IV групами, ** - між II і IV, *** - між III і VI

Із таблиці 4.6.8. видно, Ki-67 у I групі становить 9,5 ± 3,0 %, в II – 11,8 ± 2,4 %, в III – 11,2 ± 2,5 %, що достовірно більше, ніж в IV групі 0,7 ± 0,6 % (p < 0,05) хворих з ХГД, який не асоційований з інфекційними агентами і де відсутні деструктивні зміни СОШ і СО ДПК.

Отримані результати свідчать про те, що вплив інфекції призводить до порушення співвідношення проліферативних і апоптозних процесів [108, 109]. При посиленій клітинній загибелі при деструктивних змінах посилюється і проліферативна активність епітеліоцитів. На перший погляд рівень маркера проліферації не має достовірної різниці у I – III групах, однак за локалізацією є відмінності, що відповідають особливостям патологічних змін в СОШ.

В таблиці 4.6.9. показано дані гістологічної характеристики запального процесу і ступінь вираженості запального процесу у підлітків із ХГД.

Характеристика запального процесу в СОШ за морфологічними даними у підлітків з ХГД (n = 67)

Показник	I група (n = 10)	II група (n=17)	III група (n=30)	IV група (n=10)
	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
активність патологічного процесу в шлунку				
I ступінь	1 (10,0)*	1 (5,9)*	2 (6,7)*,**	8 (80,0)**
II ступінь	2 (20,0)#	4 (23,5)#	19 (63,3)#	2 (20,0)
III ступінь	7 (70,0)	12 (70,6)	9 (30,0)	-
інфільтрація власної пластинки				
Дифузна:-лімфоцити	9 (90,0)	7 (41,2)	15 (50,0)	-
-еозинофіли	-	-	12 (40,0)	
-макрофаги	9 (90,0)	10 (58,8)	17 (56,6)	
ПЯЛ	7 (70,0)	9 (52,9)	9 (30,0)	-
Лімфоїдн. фолікул:-лімф.-ти	1 (10,0)	15 (88,2)	-	-
-еозинофіли	-	-	-	-
-макрофаги	1 (10,0)	14 (82,3)	-	-
-ПЯЛ	1 (10,0)	5 (29,4)	-	-
Недифузна (поодинокі клітини):-лімфоцити	-	-	-	7 (70,0)
-еозинофіли	-	-	-	-
-макрофаги	-	-	-	9 (90,0)
-ПЯЛ	-	-	-	-
Набряк власної пластинки	9 (90,0)	16 (94,1)	24 (80,0)	8 (80,0)
поверхневий епітелій				
макрофаги	-	4 (23,5)	19 (63,3)	-
ПЯЛ	-	3 (17,6)	-	-
гіперплазія	-	3 (17,6)	-	1 (10,0)
деструкція, дегенерація	7 (70,0)	13 (76,5)	-	
поверхневі залози				
-лімфоцити	2 (20,0)	4 (23,5)	7 (23,3)	-
-еозинофіли	-	-	10 (33,3)	-
-макрофаги	-	-	-	-
-ПЯЛ	2 (20,0)	6 (35,3)	-	-
гіперплазія залоз	2 (20,0)	5 (29,4)	9 (30,0)	-
мукоїдизація залоз	2 (20,0)	5 (29,4)	9 (30,0)	-
глибокі залози				
-лімфоцити	-	-	3 (10,0)	-
-еозинофіли	-	-	3 (10,0)	-
-макрофаги	-	-	-	-
-ПЯЛ	-	-	-	-
гіперплазія залоз	-	-	7 (23,3)	-

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між I і III ступенями, ** - між I і II, # - між II і III, ¹ - між I і II групами, ² - між II і III.

В таблиці 4.6.10. показано дані ІГХ дослідження у підлітків із ХГД і ступінь вираженості запального процесу.

Таблиця 4.6.10.

Характеристика запального процесу в СОШ за даними ІГХ у підлітків з ХГД (n = 67)

Показник	I група (n = 10)	II група (n=17)	III група (n=30)	IV група (n=10)
	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
Активність патологічного процесу в шлунку				
I ступінь	1 (10,0)*	1 (5,9)*	2 (6,7)*,**	8 (80,0)**
II ступінь	2 (20,0)#	4 (23,5)#	19 (63,3)#	2 (20,0)
III ступінь	7 (70,0)	12 (70,6)	9 (30,0)	-
Інфільтрація власної пластинки				
Дифузна				
CD68(макрофаги)	2,2 ± 0,1	0	1,9 ± 1,1	0
Ki-67	9,5 ± 3,0	0	11,2 ± 2,5	0
Лімфоїдн.фолікул				
Ki-67	0	11,8 ± 2,4	0	0
CD68(макрофаги)	0	2,06 ± 0,1	0	0
Недифузна (поодинокі клітини)				
CD68(макрофаги)	0	0	0	0,69 ± 0,2
Поверхневий епітелій				
Ki-67	0	0	0	0,7 ± 0,6
CD68(макрофаги)	0	0	1,9 ± 1,1	0
Поверхні залози				
Ki-67	9,5 ± 3,0	11,8 ± 2,4	10,2 ± 1,9	0
Глибокі залози				
Ki-67	0	0	9,8 ± 2,1	0

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між I і III ступенями, ** - між I і II, # - між II і III

Як видно із таблиці 4.6.10. в I групі маркер проліферації (Ki-67) виявлено у поверхневих залозах і власній пластинці у місці дифузної інфільтрації, у II групі – лімфоїдні фолікули і поверхні залози, у III групі – у місці дифузної інфільтрації власної пластинки, поверхневих і глибоких залоз, у IV групі – це клітини поверхневого епітелію.

Маркер макрофагів, як маркер запального процесу (CD68) у I групі виявлено у власній пластинці у місці дифузної інфільтрації, у II групі у

лімфоїдних фолікулах, у III групі – це поверхневий епітелій і дифузна інфільтрація власної пластинки, у IV групі – це поодинокі клітини не дифузної інфільтрації власної пластинки.

В таблиці 4.6.11. показана вираженість і вид клітин на яких виявлена експресія TLR2 і TLR4 у підлітків із ХГД. У II і III групі підлітків із ХГД, де присутні ознаки ХК найвищий рівень експресії TLR2. Однак відмінність полягає у локалізації, так у II групі це поверхневий епітелій, епітелій поверхневих залоз клітини власної пластинки, фолікул власної пластинки, де однаково високий ступінь експресії ($52,7 \pm 2,9$, $51,3 \pm 4,2$, $50,2 \pm 3,2$, $52,3 \pm 1,8$), тоді як у III на поверхневому епітелії і епітелії поверхневих залоз експресія становить $57,4 \pm 2,2$ і $56,4 \pm 2,0$, на клітинах власної пластинки достовірно менше $18,9 \pm 4,0$, $21,5 \pm 1,6$, $31,4 \pm 1,6$ ($p < 0,05$). Порівняння I і II групи за рівнем експресії TLR2 на користь II групи, що підтверджує зв'язок даного рецептора із *Candida*. Експресії TLR4 переважає у I і II групах де присутній Н.р., РАРМ якого є основним для даного рецептора. Присутність асоціації Н.р і ХК відображається у найвищих показниках експресії TLR2 і TLR4 і розповсюдженості на епітелії, ВП і залозах, що може свідчити про потенціювання збудження рецепторів.

В I групі підлітків із ХГД Н.р.-асоційованим, бактерія локалізується в просвітах залоз, між клітинами епітелію, в шлункових ямках, за локалізацією не перетинали базальну мембрану. Ступінь контамінації впливає на активність запального процесу і не залежить від локалізації інфекційного агенту. Високий ступінь контамінації Н.р., супроводжувався високим ступенем експресії TLR-2 в покривному епітелії, меншим в залозах і макрофагах власної пластинки, було відсутнє ядерне забарвлення парієтальних клітин. Експресія TLR-4 найвища в залозах, у власній пластинці і була відсутня у поверхневому епітелії і парієтальних клітинах. Саме в залозах і власній пластинці і був найвищий рівень маркера проліферації Ki-67. У власній пластинці був ідентифікований CD68 – маркер тканинних макрофагів, що відповідало осередку запального

Таблиця. 4.6.11

Виразність і локалізація експресії TLR2 і TLR4 у підлітків із ХГД

Тип клітин із експресією рецептора	I група		II група		III група		IV група	
	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4
	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$
епітелій поверхневий	$42,4 \pm 3,0^*$	-	$52,7 \pm 2,9$	$46,2 \pm 3,2$	$57,4 \pm 2,2$	$35,2 \pm 2,0^4$	-	-
епітелій поверхневих залоз	$25,4 \pm 2,0^*$	$49,4 \pm 6,0^4$	$51,3 \pm 4,2$	$48,8 \pm 1,8$	$56,4 \pm 2,0$	$34,8 \pm 2,6^4$	-	-
Власна пластинка: -макрофаги	$21,3 \pm 1,0^*$	$51,7 \pm 2,8^4$	$50,2 \pm 3,2^{\#}$	$46,3 \pm 2,0$	$18,9 \pm 4,0$	-	$16,7 \pm 2,0^{##}$	$20,4 \pm 3,0^{##}$
-лімфоїдні клітини	-	-	$52,3 \pm 1,8^{\#}$	$46,8 \pm 4,2$	$21,5 \pm 1,6$	-	-	-
-еозинофіли	-	-			$31,4 \pm 1,6$	-	-	-
-лімфоїдні фолікули	-	-	$54,6 \pm 2,0$	$47,4 \pm 6,0$	-	-	-	-
ядра парієнтальних клітин	-	-	-	-	-	-	$25,8 \pm 1,8$	$21,6 \pm 2,0$

Примітки: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між I і II групами, ** - між I і III, *** - між I і IV, # - між II і III, ## - між II і IV, ### - між III і IV, ⁴- між TLR2 і TLR4.

процесу. Випадки із максимальною експресією ІГХ показників в залозах і власній пластинці відповідали III і II ступеням активності запалення.

В II групі підлітків із ХГД Н.р.-асоційованим із проявами ХК ВВ ТТ, бактерія локалізується в слизових масах на поверхні покривного епітелію, в глибині шлункових ямок та просвіті частини залоз, не були виявлені між клітинами епітелію. Ступінь контамінації впливає на активність запального процесу і не залежить від локалізації інфекційного агенту. *Candida* виявлено в поверхневих відділах СОШ і містях локалізації Н.р. Запальний процес характеризується інфільтрацією власної пластинки, поверхневих відділів, залоз ПЯЛ, на межі із м'язовою пластинкою виявлена гіперплазія лімфатичних фолікулів у формі реактивних центрів. Високий ступінь контамінації Н.р., супроводжувався високим ступенем експресії TLR-2 в покривному епітелії, в епітелії залоз, в макрофагах, в клітинах власної пластинки і відсутністю ядерне забарвлення парієтальних клітин. Експресія TLR-4 менш виражена і аналогічна за локалізацією і також відсутня в парієтальних клітинах. Гіперпластичні зміни епітелію залозах і реактивні центри власної пластинки мали найвищий рівень маркера проліферації Ki-67. У макрофагах і більш глибоких пластах де локалізований лімфатичний фолікул був ідентифікований CD68 – маркер тканинних макрофагів, що відповідало осередку запального процесу.

В III групі підлітків із ХГД із проявами ХК ВВ ТТ. *Candida* виявлено в поверхневих відділах СОШ в порожнинах залоз. Запальний процес характеризується інфільтрацією власної пластинки дифузного типу (без формування фолікулів) макрофагами, лімфоїдними клітинами, плазмоцитами, еозинофілами із проникненням в окремі залози лімфоцитів і еозинофілів та проліферацію епітелію залоз. Наявність *Candida*, супроводжувався високим ступенем експресії TLR-2 в покривному епітелії, в епітелії поверхнево-розташованих залоз, і відсутні в глибоких залозах. Виявлена експресія TLR-2 в макрофагах власної пластинки і лімфоїдних клітинах. Експресія TLR-4 менш виражена у епітелії і епітелії поверхневих залоз. Гіперпластичні зміни залоз,

епітелію залоз і в залоз середнього шару мали найвищий рівень маркеру проліферації Ki-67. CD68 – маркер макрофагів у поверхневих відділах.

В IV групі підлітків із ХГД без ознак інфікування, запальний процес характеризується легкою запальною інфільтрацією власної пластинки і набряком і поодинокими макрофагами. Експресія TLR-2 у вигляді ядерного забарвлення у парієтальних клітинах, що ідентифікують їх наявність і поодинокі у макрофагах власної пластинки. Експресія TLR-4 в макрофагах в товщі власної пластинки і парієтальних клітинах. Лише в одному випадку була виявлена вогнищева гіперпластична проліферація в межах епітелію СОШ, що відповідає ступеню поверхневого запального процесу за відсутності морфологічних ознак гіперплазії і низькому рівню маркеру Ki-67.

Таким чином:

1. У підлітків з ХГД ендоскопічними особливостями його перебігу є значна частота (31,2 %) деструктивних змін СОШ і ДПК у вигляді поодиноких та множинних ерозій.

2. За наявності хелікобактеріозу і ХК ТТ деструктивні ураження СОШ і ДПК представлені, переважно, множинними ерозіями, частота яких зростає зі збільшенням тривалості захворювання.

3. Розповсюджені деструктивні зміни СОШ і ДПК при ХГД характерні для підлітків з хелікобактеріозом, асоціації Н.р. і кандид та ХК ТТ – 87,5 %, 100,0 % і 95,5 % відповідно.

4. Локалізація ерозій переважно в ДПК (68,8 %) характерна для Н.р.-асоційованих ХГД.

5. При наявності ХК СОТТ локалізація ерозій в ДПК складає 50,0 %, в СОШ – 22,7 %, в обох органах – в 22,7 % випадків.

6. У хворих на ХГД та ХК ТТ при збільшенні тривалості захворювання достовірно зростає частота ерозій (з 3,8 % до 15,4 %), гіперплазії (з 1,3 % до 32,1 %), поєднання ерозій і гіперпластичних змін у 9,0 %.

7. Частота виявлення деструктивних форм ХГД на тлі гіперплазії СОШ і ДПК у підлітків збільшувалась з тривалістю захворювання.

8. Ендоскопічні ознаки вогнищевої атрофії СОШ виявлені у пацієнтів з хелікобактеріозом та ХК – у 1 (5,9 %), при ХК ТТ – у 1 (3,3 %), поліпи – в II групі у 1 (5,9 %) і в III групі – у 2 (6,7 %).

9. Маркер макрофагів CD68 присутній безпосередньо в осередку запалення і тісно пов'язаний із інфекційним фактором.

10. Відношення ступеню експресії TLR4 / TLR2 більше 1,0 виявлене у хворих з ХГД, асоційованим з Н.р., менше 1,0 – за наявності ХК ТТ, що свідчить не лише про наявність, а й виразність інфікування.

11. Рівень маркеру проліферації Ki-67 залежить від активності патологічного процесу і особливостей морфологічних змін і є значимим для оцінки регенеративної функції та ризиків розвитку патологічної регенерації, атрофії та гіпоацидності шлунку у підлітків.

12. Особливостями КУФ шлунку у підлітків із ХГД є значна частота гіпоацидності за рахунок зменшення кількості та структурних змін в шлункових залозах зі зниження їх функціональної активності, утворенням клітинних інфільтратів, ослизненням клітин і появи кишкового епітелії, що є закономірним наслідком тривалого хронічного дистрофічного і проліферативного процесу.

13. Клінічна картина ХГД у підлітків не залежно від наявності інфікування Н.р., кандидами чи їх асоціаціями, лише у 10,0 % хворих включає весь симптомокомплекс, притаманний захворюванню, у 90,0 % має малосимптомний характер.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Нехаєнко МІ. Особливості запальних змін і процесів регенерації на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. Конференція «Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я» (30 квіт. 2015 року; м. Київ). Тези конференції. М. Київ. 2015. С. 37-9.

2. Нехаєнко МІ. Молекулярні механізми неспецифічного захисту вродженого імунітету при хронічних гастродуоденітах у підлітків. Міжнар.

наук.-практ. конф. “Сучасна медицина: актуальні питання” (20-21 листоп. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 68-71.

3. Нехаєнко МІ. Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Сучасна педіатрія. 2018;2(90):52-8.

4. Нехаєнко МІ. Фактори ризику формування гіпоацидності шлунку та деструктивних форм хронічного гастродуоденіту у підлітків. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;2 (28):71-6.

5. Нехаєнко МІ. Особливості ендоскопічних і морфологічних змін шлунку при ХГД у підлітків з хронічним кандидозом травного тракту. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:365-372.

6. Нехаєнко МІ, Гичка СГ. Клініко-цито-морфологічна діагностика кандидозу слизової оболонки верхніх відділів травного тракту з хронічним гастродуоденітом у підлітків. Перинатологія і педіатрія. 2018;3(75):94-7. (Особистий внесок – набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).

7. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ. Особливості клінічного перебігу, ендоскопічних, морфологічних та мікробіологічних ознак хронічних гастродуоденітів у підлітків. Наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю “Медицина ХХІ століття” (27 листоп. 2014 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2014. С. 77.

8. Нехаєнко МІ. Особливості змін слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. І міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених. (24 квіт. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 78-79.

11. Нехаєнко МІ. Современные аспекты течения хронического гастродуоденита в подростковом возрасте. VIII Конгресс педиатров СНГ. Международная научно-практическая конференция (22-23 сентя. 2016 года; г. Бишкек), Тези конференції. М. 2016. – С. 53.

12. Нехаєнко МІ. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків на сучасному етапі. Міжнар. наук.-практ. конф. “Актуальні питання медичної теорії та практики” (9-10 груд. 2016 року; м. Дніпро). Тези конференції. М. Дніпро. 2016. С. 81-3.

13. Бекетова ГВ., Нехаєнко МІ. Сучасні особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків в сучасних умовах. ІІ науково-практична конференції молодих вчених із міжнародною участю (9 лют. 2017 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2017. С. 5-7.

14. Нехаєнко МІ. Ендоскопічна і морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Наук.-практ. конф. молодих вчених “Проблеми сьогодення в педіатрії” ДУ “ІОЗДП НАМН України” (29 берез. 2018 року; м. Харків) Тези конференції. М. Харків. 2018. С. 34.

15. Гичка СГ, Нехаєнко МІ. Морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хелікобактеріозному та кандидозному інфікуванні травного тракту. Х конгрес патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (27-28 верес. 2018 року; м. Івано-Франківськ – м. Яремче.) Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 45-6.

РОЗДІЛ 5

КОМПЛЕКСНА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ПРОГРАМА ЛІКУВАННЯ ХГД У ПІДЛІТКІВ

5.1. Комплексне диференційоване лікування ХГД у підлітків

Після клініко-параклінічного обстеження та верифікації діагнозу ХГД пацієнтам призначали комплексне лікування відповідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом [80], при виборі якого враховували період захворювання, ступінь ураження СОШ і ДПК, наявність інфікування Н.р. і кандидами, наявність супутньої патології органів травлення й інших систем.

Базове лікування у всіх підлітків з ХГД проводили на фоні раціонального харчового раціону, режиму фізичного і нервово-психічного спокою на основі індивідуального комплексного підбору лікарських засобів з урахуванням інфікування Н.р. і кандидами.

Лікування ХГД було направлене на ерадикацію інфекційних агентів (Н.р., грибів роду *Candida*); зменшення надмірної дії агресивних факторів за рахунок нормалізації секреторно-моторної активності шлунку і ДПК; підвищення захисних властивостей СОШ і ДПК шляхом посилення слизоутворення, стимуляції продукції бікарбонатів та покращення трофіки СОШ, нормалізації її репарації; корекції вегетативних і психо-емоційних розладів.

У обстежених пацієнтів була використана медикаментозна терапія, рекомендована протоколом лікування ХГД, асоційованого із Н.р. [80].

При ХГД, асоційованому із Н.р. з виразною активністю процесу медикаментозна терапія включала ерадикаційну терапію протягом 7 днів:

4. Препарат колоїдного вісмуту (8 мг/кг на добу – 240мг – 2 рази на день)
5. Амоксицилін 500мг х 2 рази на день
6. Препарати нітрофуранового ряду (ніфуратель 15мг/кг х 2 рази на день)

За необхідності використовували антациди та антисекреторні засоби. При Н.р-неасоційованих ХГД з гіперацидністю шлунку використовували інгібітори

протонної помпи (омепразол 20мг х 2 рази на день протягом 7 днів, потім 7 днів зранку до їжі 20 мг і наступні 7 днів – 10 мг із переходом на антациди).

Регуляція порушень моторно-евакуаторної функції ВВТТ здійснювалась з використанням селективних прокінетиків II покоління (домперідон 0,25мг/кг/на добу в 3 прийоми перед їжею на 10 днів). При явищах езофагіту призначали препарати альгінової кислоти до 1 місяця.

Зниження ефективності лікування до 80,0 %, за рахунок збільшення резистентності до антибіотиків і небажаних реакції на ліки у вигляді нудоти, блювоти, діареї, закрепу, лихоманки, головного болю [210], що можуть стати причиною відмови від лікування, потребують індивідуального підходу до лікування [139, 148, 180].

Згідно IV Маастріхського консенсусу та даних всесвітньої гастроентерологічної організації [175, 207] в якості ад'ювантів із метою підвищення ефективності антихелікобактерної терапії та для профілактики антибіотик-асоційованої діареї використовували пробіотичні мікроорганізми (*Sacharomyces boulardii* / *Bacillus clausii*) з урахуваннями наявності ХК ТТ.

Лікувальний курс включав ерадикаційну терапію Н.р. (омепразол (за наявності гіперацидності шлунку), колоїдний субцитрат вісмуту, амоксицилін / кларитроміцин, метронідазол / ніфуратель) та ад'ювантні середники (*Bacillus clausii* (при Н.р.-асоційованому ХГД) чи *Sacharomyces boulardii* (за наявності ХК ТТ)).

Якість лікування оцінювалась згідно клінічного протоколу [80]. Наявність клінічних симптомів основних синдромів ХГД, ХК ВВТТ, ендоскопічна, гістологічна характеристика активності запального процесу, ефективність ерадикаційної терапії Н.р., через 3 місяці після закінчення лікування оцінювалась, як повна чи неповна ремісія.

Підлітки із ХГД були розподілені на лікувальні підгрупи в залежності від наявності інфікованості Н.р. і грибами роду Кандида:

Хворі на ХГД, асоційований з Н.р. I-л1 групи (n = 11) отримували тільки базисну терапію, а хворі I-л2 групи (n = 11) – базисну терапію та *Bacillus clausii*.

За наявності інфікованості Н.р. та грибами роду Кандида підлітки II-л1 групи (n = 16) отримували тільки базисну терапію, а хворі II-л2 групи (n = 16) на фоні базисної терапії додатково приймали *Saccharomyces boulardii*.

У підлітків з ХГД, не асоційованому з Н.р., однак з ознаками ХК ТТ в III-л1 групі (n = 40) використовували базисну терапію, а в III-л2 групі (n = 38) – базисну терапію та *Saccharomyces boulardii*.

Розподіл підлітків з ХГД на лікувальні групи за видом інфікування наведено в таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1.

**Розподіл підлітків з ХГД за видом інфікування у лікувальні групи
(n = 132)**

Група	Кількість дітей	Варіант лікування
I-л1	11	Базисна терапія
I-л2	11	Базисна терапія + <i>Bacillus clausii</i>
II-л1	16	Базисна терапія
II-л2	16	Базисна терапія + <i>Saccharomyces boulardii</i>
III-л1	40	Базисна терапія
III-л2	38	Базисна терапія + <i>Saccharomyces boulardii</i>

Діагностику ерадикації Н.р. проводили через 4-5 тижнів після закінчення антихелікобактерної терапії. За даними морфологічних досліджень ерадикація Н.р. при ХГД, асоційованому із Н.р. досягнута у 77,8 % пацієнтів I-л1 групи; в I-л2 – 87,5 %; в II-л1 групі – 72,7 %; в II-л2 групі – у 92,9 %. За даними ПЛР відповідно – 75,0 %; 87,5 %; 72,7 %; 83,3 %. Рецидиви ХК діагностовано у 91,6 % підлітків II-л1 групи за даними клінічного і морфологічного дослідження; у II-л2 – тільки у 16,7 %; в III-л1 групі – у 86,7 % та в III-л2 – 15,4 % і, відповідно, за даними цитологічного дослідження – у II-л1 – 92,3 %; у II-л2 – 15,4 %; у III-л1 – 90,3 % та у III-л2 – 16,7 % підлітків (табл.5.1.2.). Згідно даних таблиці 5.1.2. і рис.5.1.1. рівень ерадикації Н.р. становив в I-л1 групі – 76,4 %; в I-л2 – 87,5 % (p < 0,05); в II-л1 групі – 72,7 %; в II-л2 – 88,1 % (p < 0,05).

**Частота виявлення Н.р. і грибів роду Candida у підлітків
після лікування**

Інфекційний агент	I-л1	I-л2	II-л1	II-л2	III-л1	III-л2
	абс.ч.(%) (n = 11)	абс.ч.(%) (n = 11)	абс.ч.(%) (n = 16)	абс.ч.(%) (n = 16)	абс.ч.(%) (n = 40)	абс.ч. (%) (n = 38)
Гістоморфологічне дослідження біоптату СОШ						
Н.р.	2 (22,2)	1 (12,5)	3 (27,3)	1 (7,1)	-	-
	(n = 9)	(n = 8)	(n = 11)	(n = 14)	-	-
Candida	1 (11,1)	-	11 (91,6)*	2 (16,7)	13 (86,7) **	2 (15,4)
	(n = 9)	-	(n = 12)	(n = 12)	(n = 15)	(n = 13)
Цитологічне дослідження СО ВВТТ на гриби роду Кандида						
Candida.	1 (11,1)	-	11 (92,3)*	2(15,4)	28 (90,3) **	6 (16,7)
	(n = 9)	-	(n = 13)	(n = 13)	(n = 31)	(n = 36)
ПЦР кала на Н.р.						
Н.р.	2 (25,0)	1 (12,5)	3 (27,3)	2 (16,7)	-	-
	(n = 8)	(n = 8)	(n = 11)	(n = 12)	-	-

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками в II-л1 та II-л2 груп, ** – між III-л1 та III-л2.

Отже, в лікувальних групах I-л1 і II-л1, коли підлітки отримували тільки базисну терапію, рівень ерадикації Н.р. згідно вимогам міжнародного консенсусу був недостатнім. У I-л1 групі після застосування антихелікобактерної терапії у одного підлітка були виявлені ознаки кандидозу при цитологічному дослідженні і підтверджені морфологічно. На сьогодні доведено, що антихелікобактерна терапія може супроводжуватись формуванням кандидозу на тлі порушень в мікробіомі кишечника і створення сприятливих умов для інвазії грибів роду Candida в СО ТТ [134]. При призначенні удосконаленої нами терапії з включенням ад'ювантного чинника – пробіотика, в групах підлітків з ХГД, асоційованого із Н.р. без ХК, так і з ним досягнутий достатній рівень ерадикації збудника – більше 80,0 % (рис. 5.1.1.) за відсутності розвитку кандидозу СО ВВ ТТ.

Що стосується рецидивів ХК, то у підлітків, які отримували удосконалену терапію, його частота була достовірно меншою. Так, у пацієнтів, які

отримували тільки базисну терапію (II-л1 група), загострення ХК виявлялось у $91,9 \pm 0,49$ % випадків; а при додатковому включенні пробіотика із антифунгальною властивістю (II-л2 група) – тільки у $16,05 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$).

Рівень ерадикації Н.р. у лікувальних групах у дітей із ХГД і ознаки ХК ВВ ТТ після проведеного лікування

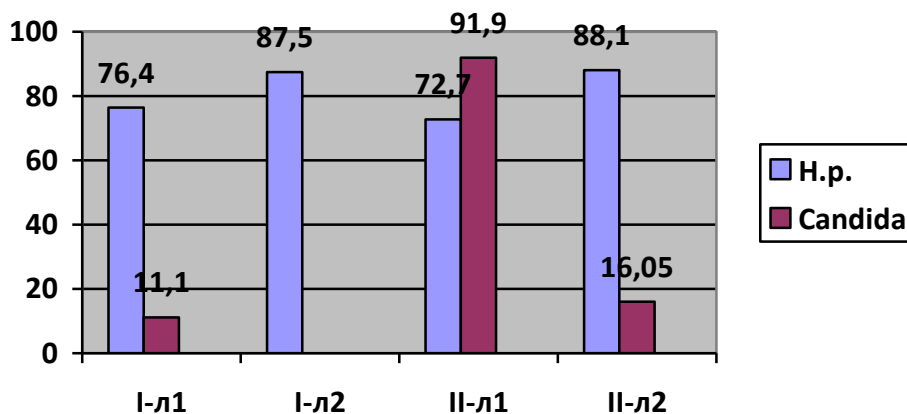


Рис. 5.1.1. – Рівень ерадикації Н.р. у підлітків з ХГД залежно від варіанту терапії і ознаки ХК ВВ ТТ після проведеного лікування

Така ж достовірна різниця мала місце в у пацієнтів з ХГД без асоціації з Н.р. за наявності ХК ТТ – в III-л1 групі вона становила $88,5 \pm 2,55$ %, а в III-л2 групі – $16,05 \pm 0,92$ % ($p < 0,05$) (рис.5.1.2.).

Рецидив ХК у лікувальних групах у дітей із ХГД

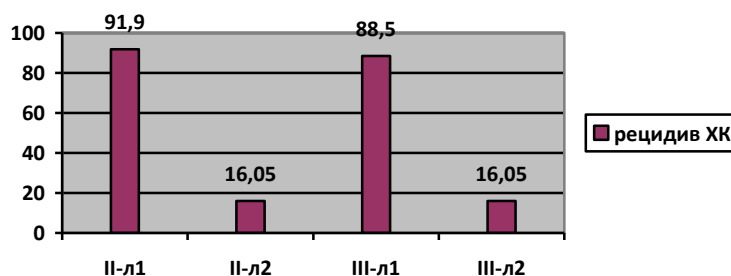


Рис. 5.1.2. – Рівень елімінації кандид у підлітків з ХГД залежно від варіанту терапії

Зв'язок між кількістю грибів роду кандиди в кишечнику і ступенем обсіменіння Н.р. СОШ був продемонстрований більше 10 років тому. Сучасні

дослідження демонструють, що у одних і тих же дітей із Н.р.-асоційованим ХГД з віком збільшується число високо патогенних штамів, що пов'язані із посиленням експресії гену *sap2*. Саме цей ген кодує синтез фактору вірулентності у грибів роду *Candida* [112, 113]. До того ж кандиди мають здатність знижувати чутливість інших мікроорганізмів до антибактеріальної терапії. З другого боку, антибактеріальна терапія направлена на ерадикацію Н.р., в свою чергу, проявляє інгібуючу дію на бактерії-антагоністи грибів роду *Candida*.

Отже, включення у комплексну терапію ад'юванта-пробіотика при ХГД у хворих з хелікобактеріозом без ознак ХК ТТ, підвищує рівень ерадикації Н.р. і попереджує розвиток ускладнень, що відповідає сучасним підходам [104, 175].

Для оцінки репаративної ефективності лікування проведено ендоскопічне дослідження (табл. 5.1.3.).

Як видно із даних таблиці 5.1.3. і у хворих І-л1 групи після проведеного лікування порівняно із підлітками до лікування, виявлено достовірно менше ерозивних уражень СОШ і ДПК (39,5 % і 9,1 % відповідно; $p < 0,05$); в ІІ-л1 групі – 39,5 % і 6,25 % відповідно; $p < 0,05$). У групах ІІ-л2, ІІІ-л1 та ІІІ-л2 ерозії не були виявлені взагалі. Стан слизової СОШ і ДПК в основному був представлений поверхневими змінами – в І-л1 становив 100,0 %; в І-л2 – 54,5 %; ІІ-л1 – 81,3 %; ІІ-л2 – 50,0 %; ІІІ-л1 – 97,5 %; ІІІ-л2 – 39,5 %. Гіпертрофічні й атрофічні зміни СОШ до лікування становили 38,6 %, а після удосконаленої терапії у хворих ІІ-л2 групи – 12,5 % ($p < 0,05$); у ІІІ-л2 групі 13,2 % ($p < 0,05$). Кількість пацієнтів з гіпертрофією антрального відділу СОШ достовірно зменшилась в ІІ-л2 групі і становила 6,3 %; в ІІІ-л2 групі – 10,5 %, що узгоджується з літературним даним, згідно, яких успішна ерадикація Н.р. створює умови для зменшення проявів запалення [42].

Для оцінки репаративної ефективності лікування проведено морфологічне дослідження.

Аналіз даних таблиці 5.1.4. і рисунку 5.1.3. свідчить про зменшення активності патологічного процесу у СОШ у всіх лікувальних групах порівняно з даними до

Таблиця 5.1.3

Динаміка ендоскопічних змін гастродуоденальної зони при ХГД після лікування (n = 132)

Показники ФЕГДС	До лікування	I група (n = 22)		II група (n = 32)		III група (n = 78)	
		I-л1	I-л2	II-л1	II-л2	III-л1	III-л2
	абс.ч. (%) (n = 132)	абс.ч.(%) (n = 11)	абс.ч.(%) (n = 11)	абс.ч.(%) (n = 16)	абс.ч.(%) (n = 16)	абс.ч.(%) (n = 40)	абс.ч.(%) (n = 38)
Поверхневі зміни							
шлунка і ДПК	51(38,6)	5(45,4)	2 (18,1)	11(68,7)*	7 (43,7)	37 (92,5)*,“	15 (39,5)
СОШ	7 (5,3)	6(54,5)	4 (36,4)	2(12,5)	1 (6,25)	2 (5,0)	-
Разом СОШ і ДПК	58 (43,9)	11(100,0)*	6 (54,5)*	13(81,3)*	8 (50,0)	39 (97,5)*,“	15 (39,5)
Деструктивні (ерозивно-виразкові) зміни							
ерозії	52 (39,5)	1 (9,1)*		1(6,25)*			
СОШ (одиночні)	2 (1,5)	-	-	-	-	-	-
СОШ (множинні)	11 (8,3)	-	-	-	-	-	-
ДПК (одиночні)	2 (1,5)	-	-	-	-	-	-
ДПК (множинні)	26 (19,7)	1(9,1)*	-	1 (6,25)	-	-	-
СОШ і ДПК (одиночні)	1 (1,5)	-	-	-	-	-	-
СОШ і ДПК (множинні)	9 (6,8)	-	-	-	-	-	-
Гіперпластичні зміни							
антрума шлунку	38 (28,8)	2 (18,2)	1 (9,1)	4 (25,0)	1 (6,25)*	9 (22,5)	4 (10,5)*
СО ДПК	5 (3,8)	-	-	1 (6,25)	-	1 (2,5)	-
поліп шлунку	7 (5,3)	1(9,1)	1(9,1)	1 (6,25)	1(6,25)	2 (5,0)	1 (2,6)
разом	51 (38,6)	3(38,6)	2(18,2)	6(37,5)	2(12,5)*	12(30,0)	5(13,2)*
Атрофічні зміни							
шлунку	2 (1,5)			1 (6,25)	-	1 (2,5)	-
Порушення діяльності сфінктерного апарату гастродуоденальної зони							
ДГР	35 (26,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	2 (12,5)	1 (6,25)	7 (17,5)	3 (7,9)
ГЕР	40 (30,3)	2 (18,2)	2 (18,2)	5 (31,2)	2 (12,5)	5 (12,5)	1 (2,6)

продовження таблиці 5.1.3

1	2	3	4	5	6	7	8
недостатність кардії	19 (14,4)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (6,25)	2 (12,5)	4 (10,0)	1 (2,6)
недостатність пілоруса	4 (3,0)	-	-	-	-	-	-

Примітки: різниця достовірна ($p < 0,05$) між показниками *-до лікування і після; + - I-л1 і I-л2 групою; ! - II-л1 і II-л2 групою; "-III-л1 і III-л3 групою.

Таблиця 5.1.4

Динаміка морфологічних змін гастродуоденальної зони при ХГД після лікування (n = 57)

Показник	До лікування (n = 57)	I група (n = 10)		II група (n=17)		III група (n=30)	
		I-л1	I-л2	II-л1	II-л2	III-л1	III-л2
		абс.ч.(%) (n = 5)	абс.ч.(%) (n = 5)	абс.ч.(%) (n = 8)	абс.ч.(%) (n = 9)	абс.ч.(%) (n = 15)	абс.ч.(%) (n = 15)
Активність патологічного процесу в шлунку							
I ступінь	4 (7,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	5 (62,5) [#]	1 (11,1)	9 (60,0) ^{##}	2 (13,3)
II ступінь	25 (43,9)	-	-	-	-	-	-
III ступінь	28 (49,1)	-	-	-	-	-	-
Поверхневі морфологічні зміни							
дистрофічні зміни епітелію, перебудова поверхневих залоз, інфільтрація і набряк власної пластинки	6 (10,5)	2 (40,0)	2 (40,0)	3 (37,5)	6 (66,7)	6 (40,0)	10 (66,7)
дистрофічні зміни епітелію, перебудова поверхневих залоз, інфільтрація і набряк власної пластинки ентеролізація	9 (15,8)	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (25,0)	2 (22,2)	6 (40,0)	5 (33,3)

продовження таблиці 5.1.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Гіперпластичні морфологічні зміни							
гіперплазія залоз проліферація епітелію залоз, мукоїдізація залоз	14 (24,6)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (12,5)		2 (13,3)	
проліферація власної пластинки, інфільтрація, формування лімфатичних фолікулів із термінальним центром, мукоїдізація залоз	10 (17,5)	1 (20,0)		1 (12,5)	1 (11,1)	1 (6,7)	
Ерозивні морфологічні зміни							
ерозії СОШ	12 (21,0)	-	-	-	-	-	-
Атрофічні морфологічні зміни							
вогнищевий фіброз власної пластинки із витонченням СО, субатрофія і зменшення залоз	3 (5,3)	-	-	1 (12,5)	-	-	-
атрофічно- гіперпластич.з кишковою метаплазією	3 (5,3)	-	-	-	-	-	-

Примітки: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між до лікування і після, # - II-л1 і II-л2, ## - III-л1 і III-л2.

лікування. У обстежених пацієнтів не виявлені II і III ступінь активності на фоні відсутності ендоскопічних ерозивних змін.

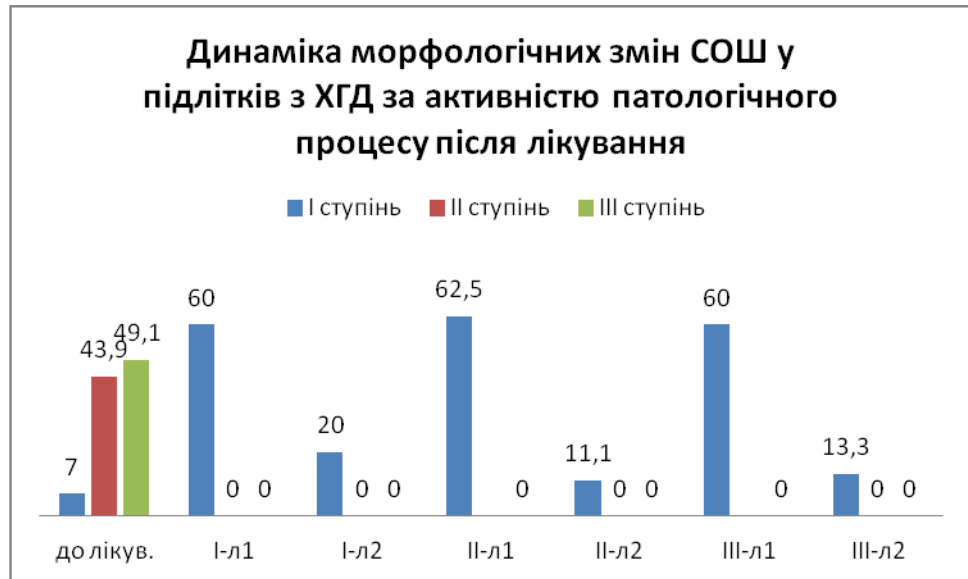


Рис. 5.1.3. – Динаміка морфологічних змін СОШ у підлітків із ХГД за активністю патологічного процесу після лікування

Виявлено значне зменшення ступеню активності запалення в СОШ на фоні використання ад'ювантних середників в диференційованій терапії (табл.5.1.4. і рис.5.1.3). Так, в II-л1 групі I ступінь активності становив 62,5 %, в II-л2 групі – 11,1 % ($p < 0,05$); в III-л1 групі – 60,0 % у III-л2 групі – 13,3 % ($p < 0,05$). У групах підлітків з ХК ТТ на фоні застосування удосконаленої терапії з включенням *Saccharomyces boulardii*, виявлено достовірно швидший регрес як клінічних проявів, так і морфологічних показників.

На сьогодні не викликає сумніву погіршення стану СОШ і ДПК при збільшенні тривалості ХГД. Це, перш за все, пов'язане з втратою її залозистих елементів, вогнищевою атрофією і патологічним перебігом регенеративних процесів, що відображається у збереженні ознак атрофії СОШ у хворих в II-л1 (6,25 %) і III-л1 (2,25 %) групах після проведеного лікування (табл.5.1.4). У цих пацієнтів тривалість захворювання складала більше 5 років із 3 рецидивами на рік. Відсутність ознак вогнищевої атрофії у підлітків II-л2 і III-л2 груп, свідчить про зворотність дистрофічних процесів і покращення регенеративних властивостей СОШ при оптимізованому лікуванні з включенням ад'ювантних середників.

За фізіологічних умов термін відновлення клітин поверхневого епітелію СО ТТ становить 6-7 днів. При ХГД СОШ і ДПК втрачають характерні морфометричні і функціональні ознаки за рахунок руйнування епітеліоцитів з переважанням молодих і функціонально незрілих клітин.

Морфологічна характеристика СОШ за товщиною шару муцину і стану самого епітелію після лікування у підлітків із ХГД Н.р-асоційованим без ознак ХК відображена в табл. 5.1.5.

Таблиця 5.1.5.

Морфометрія біоптатів СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р-асоційованим без ознак ХК після лікування

Показник	До лікування (n = 10)	І група (n = 10)	
		І-л1 (n = 5)	І-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
висота епітелію, мкм	$28,6 \pm 0,2$	$31,9 \pm 0,3^{*,\#}$	$33,0 \pm 0,2^{**}$
товщина слизу, мкм	$129,9 \pm 0,5$	$129,9 \pm 0,2$	$130,9 \pm 0,3$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і І-л1, ** – між до лікування і І-л2, # – між І-л1 і І-л2

Із даних табл.5.1.5. видно в І-л2 групі було покращення морфометричної характеристики епітелію після лікування ($33,0 \pm 0,2$ мкм) проти $28,6 \pm 0,2$ мкм до лікуванн. Вказане свідчить про доцільність включення пробіотичних бактерій *Vacillus clausii* в комплексне лікування ХГД.

Що стосується товщина слизу, як ознаки зрілості епітелію, то в обох групах достовірної різниці з показником до лікування не виявлено. Вказане свідчить про недостатню слизоутворюючу функцію регенованого епітелію, незважаючи на відновлення його морфометричних показників. Отже, підлітки цієї групи потребують продовження лікування для повноцінного відновлення функціональної зрілості епітелію.

Морфологічна характеристика СОШ за товщиною шару муцину і стану самого епітелію після лікування у підлітків із ХГД Н.р-асоційований на фоні ХК ТТ надана в табл. 5.1.6.

**Динаміка морфометричних показників СО шлунку у підлітків із ХГД
Н.р-асоційованим на фоні ХК ТТ залежно від варіанту лікування**

Показник	До лікування (n = 17)	II група (n = 10)	
		II-л1 (n = 8)	II-л2 (n = 9)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
висота епітелію, мкм	$28,8 \pm 0,4$	$29,7 \pm 0,2^{\#}$	$32,9 \pm 0,2^{**}$
товщина слизу, мкм	$132 \pm 0,6$	$133,9 \pm 0,7^{\#}$	$147,9 \pm 0,4^{**}$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і II-л1, ** – між до лікування і II-л2, # – між II-л1 і II-л2

Із даних табл.5.1.6. видно, що після лікування було покращення морфометричної характеристики епітелію в II-л2 групі – $32,9 \pm 0,2$ мкм проти $28,8 \pm 0,4$ мкм до лікування. Вище зазначене свідчить, що на відміну від удосконаленого лікування, базисна терапія не призвела до достовірної зміни висоти епітелію. Вказане підтверджує ефективність включення *Saccharomyces boulardii* в базисну терапію.

Товщина слизу, як ознака зрілості епітелію, до лікування становила $132 \pm 0,6$ мкм, а після базисного і удосконаленого лікування – $133,9 \pm 0,7$ мкм ($p > 0,05$) і $147,9 \pm 0,4$ мкм відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про відновлення слизоутворюючої функції регенованого епітелію саме при застосуванні удосконаленої терапії. Адже від епітелій, який не досяг морфометричної зрілості не має достатньої функціональної активності.

Морфологічна характеристика СОШ за товщиною шару муцину і стану епітелію в динаміці лікування підлітків із ХГД, неасоційованим з Н.р. за відсутності ХК ТТ відображена в табл. 5.1.7.

**Динаміка даних морфометрія СО шлунку у підлітків із ХГД,
неасоційованим з Н.р. за відсутності ХК ТТ**

Показник	До лікування (n = 30)	III група (n = 30)	
		III-л1 (n = 15)	III-л2 (n = 15)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
висота епітелію, мкм	$29,0 \pm 0,2$	$30,2 \pm 0,6^{\#}$	$32,9 \pm 0,2^{**}$
товщина слизу, мкм	$130,4 \pm 0,5$	$131,9 \pm 0,3^{\#}$	$149,9 \pm 0,3^{**}$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і III-л1, ** – між до лікування і III-л2, # – між III-л1 і III-л2

При аналізі даних табл.5.1.7. виявлено значне покращення морфометричної характеристики епітелію після лікування, що становило до лікування $29,0 \pm 0,2$ мкм, а у III-л2 групі – $32,9 \pm 0,2$ мкм, в той час, як у пацієнтів на базисній терапії цей показник склав $30,2 \pm 0,6$ мкм.

Товщина слизу, як ознаки зрілості епітелію, після базисної терапії становила в III-л1 групі $131,9 \pm 0,3$ мкм проти $130,4 \pm 0,5$ мкм до лікування ($p > 0,05$), а в III-л2 групі – $147,9 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,05$), що свідчить про повноцінно відновлену слизоутворюючу функцію регеноерованого епітелію при включенні пробіотичних мікроорганізмів *Saccharomyces boulardii*.

Як видно з даних табл.5.1.5. висота епітелію у пацієнтів всіх лікувальних груп досягла значення норми ($30,1 \pm 0,4$ мкм) [106], що свідчить про репаративну ефективність терапії. При аналізі отриманих даних, достовірно більші значення показника були у хворих, які отримували удосконалену терапію, що підтверджує її репаративну ефективність.

Товщина слизу в II-2л і III-2л – групах достовірно не відрізняється від значення норми ($149,0 \pm 6,6$ мкм) [106], що свідчить про відновлення слизоутворення, як показника функціональної активності епітелію при удосконаленій терапії. В той час, як товщина слизу в I-л1 становила лише $129,9 \pm 0,2$ мкм, що достовірно менше показника норми ($p < 0,05$) і свідчить про недостатній ступінь відновлення функціональної активності епітелію СОШ та обумовлює необхідність продовження лікування.

Оцінка молекулярних механізмів неспецифічного захисту СОШ та вплив інфекційних агентів на її репаративні процеси проводилась за рівнем експресії TLR4 і TLR2.

Як видно з показників табл.5.1.8. після лікування підлітків з Н.р-асоційованим ХГД відзначається достовірне зменшення рівню експресії TLR4 в I-л1 групі $18,3 \pm 3,3$ % проти $50,4 \pm 8,7$ % до лікування ($p = 0,004$) і в I-л2 групі – $16,3 \pm 4,3$ % ($p = 0,004$).

Динаміка рівню експресії TLR4 СО шлунку у підлітків з Н.р-асоційованим ХГД

Показник	До лікування (n = 10)	І група (n = 10)	
		І-л1 (n = 5)	І-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
TLR4 (% інтенсивності пофарб. клітин в полі зору)	50,4 ± 8,7	18,3 ± 3,3*	16,3 ± 4,3**
% ерадикації Н.р. за морфологічними даними	-	77,8 (n = 9)	87,5 (n = 8)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і І-л1, ** – між до лікування і І-л2

Таблиця 5.1.9.

Динаміка рівню експресії TLR4 СО шлунку у підлітків із Н.р-асоційованим ХГД та ХК ТТ залежно від варіанту терапії

Показник	До лікування (n = 10)	ІІ група (n = 10)	
		ІІ-л1 (n = 5)	ІІ-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
TLR4 (% інтенсивності пофарб. клітин в полі зору)	47,6 ± 9,5	19,6 ± 2,5*	17,1 ± 4,5**
% ерадикації Н.р. за морфологічними даними	-	72,7 (n = 11)	92,9 (n = 14)
% рецидив ХК (<i>C.albicans</i> за морфологічними даними)	-	91,6 (n = 12)	16,7 (n = 12)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і ІІ-л1, ** – між до лікування і ІІ-л2

В І-л1 групі ерадикація Н.р. становила 77,8 %, в І-л2 групі – 87,5 %. Вказане свідчить про ефективність ерадикаційної терапії Н.р.-асоційованого ХГД у підлітків за відсутності ХК ТТ, оскільки інтенсивність експресії TLR4 ініціює контакт мікроорганізму (Н.р.) із рецепторами слизових оболонок та можливість його адгезії з подальшим розвитком патологічного процесу.

Як видно із даних табл.5.1.10. після лікування хворих на ХГД, неасоційований з Н.р. за наявності ХК ТТ рівень експресії TLR4 в ІІ-л1 становив $24,2 \pm 3,3$ % ($p = 0,065$) у порівнянні із показником до лікування ($35,2 \pm 4,3$ %) в ІІ-л2 показник становив $21,2 \pm 2,3$ % ($p = 0,014$).

Таблиця 5.1.10.

**Динаміка рівню експресії TLR4 СО шлунку у підлітків із ХГД,
неасоційованим з Н.р на фоні ХК залежно від варіанту лікування**

Показник	До лікування (n = 10)	ІІІ група (n = 10)	
		ІІІ-л1 (n = 5)	ІІІ-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
TLR4 (% інтенсивності пофарб. клітин в полі зору)	35,2 ± 4,3	24,2 ± 3,3*	21,2 ± 2,3**
% рецидив ХК (C.albicans за морфологічними даними)	-	86,7 (n = 15) [#]	15,4 (n = 16)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і ІІІ-л1, ** – між до лікування і ІІІ-л2, [#] – між ІІІ-л1 і ІІІ-л2

Таблиця 5.1.11.

**Динаміка рівню експресії TLR2 СО шлунку у підлітків із ХГД,
асоційованим з Н.р. залежно від варіанту лікування**

Показник	До лікування (n = 10)	І група (n = 10)	
		І-л1 (n = 5)	І-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
TLR2 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	42,6 ± 8,0	21,3 ± 4,2*	17,1 ± 5,3**
% ерадикації Н.р. за морфологічними даними	-	77,8 (n = 9)	87,5 (n = 8)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і І-л1, ** – між до лікування і І-л2

При цьому рівень рецидиву ХК становив відповідно у ІІІ-л1 групі 86,7 % проти 15,4 % у ІІІ-л2 ($p < 0,05$). Вказане свідчить про більш значну ефективність удосконаленого лікування з включенням ад'юванта-пробіотика. Таким чином, *Saccharomyces boulardii* мають антимікробний, імуномодулюючий і протизапальний вплив на експресію даного рецептору.

Як видно із табл.5.1.11. після лікування виявлене достовірне зменшення рівню експресії TLR2 в І-л1 21,3 ± 4,2 % ($p = 0,03$) і у І-л2 17,1 ± 5,3 % ($p = 0,02$) проти показника до лікування – 42,6 ± 8,0 % на фоні ерадикації Н.р. – 77,8 % і 87,5 % відповідно. Отримані дані свідчить про достатню ефективність удосконаленої ерадикаційної терапії Н.р.-асоційованого ХГД у підлітків.

При аналізі даних табл.5.1.12. виявлено достовірне зменшення рівня експресії TLR2 у хворих II-л1 ($33,6 \pm 2,1$ % ($p = 0,049$) і II-л2 груп ($23,1 \pm 3,1$ % ($p = 0,006$), які отримували удосконалену терапію з включенням *Saccharomyces boulardii* ($p = 0,026$). При цьому в II-л1 групі ерадикація Н.р. становила лише 72,7 %, а в II-л2 групі – 92,9 %. В II-л1 групі рецидиви ХК були у 91,6 % пацієнтів, в той час як в II-л2 групі – тільки у 16,7 %, що підтверджує ефективність удосконаленої терапії.

Таблиця 5.1.12.

Рівень експресії TLR2 СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р-асоційованим на фоні ХК після лікування

Показник	До лікування (n = 10)	II група (n = 10)	
		II-л1 (n = 5)	II-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
TLR2 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$52,5 \pm 8,4$	$33,6 \pm 2,1^{*,\#}$	$23,1 \pm 3,1^{**}$
% ерадикації Н.р. за морфологічними даними	-	72,7 (n = 11)	92,9 (n = 14)
% рецидив ХК (<i>S.albicans</i> за морфологічними даними)	-	91,6 (n = 12) [#]	16,7 (n = 12)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і II-л1, ** – між до лікування і II-л2, [#] – між II-л1 і II-л2

Таблиця 5.1.13.

Динаміка рівню експресії TLR2 СО шлунку у підлітків із Н.р-неасоційованим ХГД на фоні ХК ТТ залежно від варіанту лікування

Показник	До лікування (n = 10)	III група (n = 10)	
		III-л1 (n = 5)	III-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
TLR2 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$58,7 \pm 5,7$	$43,9 \pm 2,2^{*,\#}$	$25,2 \pm 4,2^{**}$
% рецидив ХК (<i>S.albicans</i> за морфологічними даними)	-	86,7 (n = 15) [#]	15,4 (n = 16)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і III-л1, ** – між до лікування і III-л2, [#] – між III-л1 і III-л2

Як видно із табл.5.1.13. після лікування у підлітків з Н.р-неасоційованим ХГД на фоні ХК ТТ, виявлене достовірне зменшення рівня експресії TLR2 у

пацієнтів III-л1 групи ($43,9 \pm 2,2$ %) ($p = 0,03$) та у III-л2 групі ($25,2 \pm 4,2$ %) ($p = 0,0004$) проти $58,7 \pm 5,7$ % до лікування. Рівень рецидивування ХК становив відповідно у III-л1 групі $86,7$ % проти $15,4$ % у III-л2, що свідчить про ефективність терапії Н.р.-асоційованого ХГД у підлітків з ХК ТТ. при цьому, виявлено достовірну відмінність між лікувальними групами ($p = 0,005$) на користь комбінованої базисної терапії з включення *Saccharomyces boulardii*.

На сьогодні отримані дані щодо посилення апоптозу епітеліалію СОШ в осередках запалення. Його висока активність відповідає високому рівню експресії маркера проліферації Ki-67. Дані щодо динаміки імуногістохімічного маркера проліферації Ki-67 в динаміці лікування у підлітків з Н.р.-асоційованим ХГД за відсутності ознак ХК ТТ, відображені в табл. 5.1.14.

Як видно з даних, наведених в таблиці 5.1.14. до лікування підлітків з Н.р.-асоційованим ХГД рівень маркера проліферації Ki-67 склав $9,5 \pm 3,0$ %, а після терапії в I-л1 групі – $7,3 \pm 0,9$ % ($p = 0,49$), а в I-л2 групі – $2,9 \pm 0,4$ % ($p = 0,04$), що свідчить про достовірно значущу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта – пробіотика ($p = 0,003$), в той час, як на базисній терапії ця ефективність була недостатньою.

Таблиця 5.1.14.

Динаміка рівню експресії Ki-67 СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р.-асоційованим залежно від варіанту лікування

Показник	До лікування (n = 10)	I група (n = 10)	
		I-л1 (n = 5)	I-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
Ki-67 (% пофарбованих клітин в полі зору)	$9,5 \pm 3,0$	$7,3 \pm 0,9^{\#}$	$2,9 \pm 0,4^*$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і I-л2, $\#$ – між I-л1 і I-л2

Як видно з показників табл.5.1.15. до лікування рівень маркера проліферації Ki-67 становив $11,8 \pm 2,4$ %, в той час як після базисної ($8,3 \pm 0,9$ %) ($p = 0,19$) і удосконаленої терапії – $4,2 \pm 0,5$ % ($p = 0,009$).

Таблиця 5.1.15.

Динаміка рівню Ki-67 СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р-асоційованим на фоні ХК залежно від варіанту лікування

Показник	До лікування (n = 10)	II група (n = 10)	
		II-л1 (n = 5)	II-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
Ki-67 (% пофарбованих клітин в полі зору)	$11,8 \pm 2,4$	$8,3 \pm 0,9^{\#}$	$4,2 \pm 0,5^*$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і II-л2, [#] – між II-л1 і II-л2

Отримані дані свідчать про достовірно значущу ефективність удосконаленої терапії Н.р.-асоційованого ХГД у хворих з ХК ТТ порівняно з базисною ($p = 0,005$).

Як видно із даних табл.5.1.16. до лікування рівень маркера проліферації Ki-67 становив $11,2 \pm 2,5$ %, в групі III-л1 – $5,7 \pm 1,7$ % ($p = 0,09$). При застосуванні удосконаленої терапії з включенням пробіотики рівень Ki-67 був $3,2 \pm 2,5$ % ($p = 0,04$). Вказане свідчить про її достовірно значущу ефективність.

Таблиця 5.1.16.

Рівень експресії Ki-67 СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р-неасоційований на фоні ХК після лікування

Показник	До лікування (n = 10)	III група (n = 10)	
		III-л1 (n = 5)	III-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
Ki-67 (% пофарбованих клітин в полі зору)	$11,2 \pm 2,5$	$5,7 \pm 1,7$	$3,2 \pm 2,5^{**}$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і III-л1, ** – між до лікування і III-л2

Для визначення активності запалення при ХГД у підлітків вивчали динаміку імуногістохімічного маркера макрофагів (тканинних фагоцитів) CD68 – основних клітин ІС, що мають високу фагоцитарну здатність і бактерицидність, беруть участь в індукції гуморального і клітинного імунітету, здатні знищувати патогенні й апоптозні клітини.

Імуногістохімічне дослідження рівню CD-68, як специфічного маркера запального процесу в динаміці лікування у підлітків з Н.р-асоційованим ХГД за відсутності ознак ХК ТТ, відображена в табл. 5.1.17.

Як видно з даних, наведених в табл.5.1.17, до лікування підлітків з Н.р-асоційованим ХГД рівень маркера запального процесу CD-68 склав $2,2 \pm 0,1$ %, а після терапії в І-л1 групі – $0,94 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$), а в І-л2 групі – $0,79 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$), що свідчить про більш значущу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта. Зниження рівню CD-68 відповідає зменшенню активності запального процесу та експресії TLR2 і TLR4 на фоні зростання процента ерадикації Н.р. та підтверджує вплив інфекційних агентів у розвитку патологічного процесу.

Таблиця 5.1.17.

Динаміка рівню експресії CD-68 СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р-асоційованим залежно від варіанту лікування

Показник	До лікування (n = 10)	І група (n = 10)	
		І-л1 (n = 5)	І-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
CD-68 (% пофарбованих клітин в полі зору)	$2,2 \pm 0,1$	$0,94 \pm 0,1^*$	$0,79 \pm 0,1^{**}$
TLR2 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$42,6 \pm 8,0$	$21,3 \pm 4,2^*$	$17,1 \pm 5,3^{**}$
TLR4 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$50,4 \pm 8,7$	$18,3 \pm 3,3^*$	$16,3 \pm 4,3^{**}$
% ерадикації Н.р. за морфологічними даними		77,8 (n = 9)	87,5 (n = 8)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і І-л2, # – між І-л1 і І-л2

Як видно з даних, наведених в табл.5.1.18. до лікування підлітків з Н.р.-асоційованим ХГД у дітей з ХК ТТ, рівень маркера запального процесу CD-68 склав $2,06 \pm 0,10$ %, а після терапії в І-л1 групі – $1,09 \pm 0,10$ % ($p = 0,0017$), а в І-л2 групі – $0,83 \pm 0,1$ % ($p = 0,002$), що свідчить про більш значущу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта.

Динаміка рівню CD-68 СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р-асоційованим на фоні ХК залежно від варіанту лікування

Показник	До лікування (n = 10)	II група (n = 10)	
		II-л1 (n = 5)	II-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
CD-68 (% пофарбованих клітин в полі зору)	$2,06 \pm 0,1$	$1,09 \pm 0,1^*$ (p = 0,000017)	$0,83 \pm 0,1^{**}$ (p = 0,000002)
TLR2 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$52,5 \pm 8,4$	$33,6 \pm 2,1^{* \#}$	$23,1 \pm 3,1^{**}$
TLR4 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$47,6 \pm 9,5$	$19,6 \pm 2,5^*$	$17,1 \pm 4,5^{**}$
% ерадикації Н.р. за морфологічними даними	-	8,4 (n = 11)	92,9 (n = 14)
% рецидивів ХК (C.albicans за морфологічними даними)	-	91,6 (n = 12)	16,7 (n = 12)

Примітка: * – різниця достовірна (p < 0,05) між до лікування і II-л2, # – між II-л1 і II-л2

Зниження CD-68 відповідає зменшенню активності запального процесу, експресії TLR2 і TLR4 на фоні зростання процента ерадикації Н.р. зменшення частоти рецидиву ХК, що підтверджує роль інфекційного фактору у розвитку патологічного процесу.

Більш достовірне зниження експресії TLR2 спостерігалось на фоні удосконаленої терапії з включенням *Saccaromyces boulardii* і супроводжувалось зменшенням проценту виявлення кандид, що підтверджує ефективність удосконаленої терапії у підлітків із ХГД на фоні ХК ТТ.

Аналіз даних, наведених в табл.5.1.19. свідчить, що до лікування підлітків з Н.р-неасоційованим ХГД на фоні ХК ТТ рівень маркера запального процесу CD-68 склав $1,90 \pm 0,10$ %.

А після терапії в III-л1 групі – $1,38 \pm 0,10$ % (p = 0,003), а в III-л2 групі – $0,90 \pm 0,10$ % (p = 0,0013). Отримані дані свідчать про достовірно значущу ефективність удосконаленої терапії Н.р.-неасоційованого ХГД у підлітків із ХК ТТ порівняно з базисною (p = 0,01). Також зменшення проценту виявлення кандид на фоні достовірного зниження експресії TLR2, що спостерігалось при

використанні удосконаленої терапії з включенням *Saccharomyces boulardii*, підтверджує її ефективність у хворих цієї групи.

Таблиця 5.1.19.

Динаміка рівню CD-68 СО шлунку у підлітків із ХГД Н.р-неасоційований на фоні ХК після лікування

Показник	До лікування (n = 10)	ІІІ група (n = 10)	
		ІІІ-л1 (n = 5)	ІІІ-л2 (n = 5)
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
CD-68 (% пофарбованих клітин в полі зору)	$1,9 \pm 0,1$	$1,38 \pm 0,1^{*,\#}$	$0,9 \pm 0,1^{**}$
TLR2 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$58,7 \pm 5,7$	$43,9 \pm 2,2^{*,\#}$	$25,2 \pm 4,2^{**}$
TLR4 (% інтенсивності пофарбов. клітин в полі зору)	$35,2 \pm 4,3$	$24,2 \pm 3,3^*$	$21,2 \pm 2,3^{**}$
% рецидив ХК (<i>S.albicans</i> за морфологічними даними)	-	86,7 (n = 15)	15,4 (n = 16)

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і ІІІ-л1, ** – між до лікування і ІІІ-л2 # – між ІІІ-л1 і ІІІ-л2

У І групі (табл.5.1.20.) після лікування при аналізі рівнів експресії TLR2 та TLR4 і маркеру макрофагів (CD-68) виявлено достовірну позитивну динаміку у пацієнтів І-л1 і І-л2. Однак, рівень маркеру проліферації Ki-67 переважав у І-л2 ($2,9 \pm 0,4$ %) проти І-л1 ($7,3 \pm 0,9$ %) ($p < 0,05$). У порівнянні з показниками до лікування, Ki-67 становив $9,5 \pm 3,0$ %, а після лікування у І-л1 – $7,3 \pm 0,9$ % ($p > 0,05$).

При асоційованому інфікуванні після лікування рівень експресії TLR2 переважав у підлітків ІІ-л2 групи ($23,1 \pm 3,1$ %) проти показників у хворих ІІ-л1 групи ($33,6 \pm 2,1$ %) ($p < 0,05$). Експресія TLR4 і маркеру макрофагів CD-68 мали достовірну позитивну динаміку у ІІ-л1 і ІІ-л2 групах. Рівень Ki-67 достовірно менше у ІІ-л2 ($4,2 \pm 0,5$ %) проти $8,3 \pm 0,9$ % у ІІ-л1 групі ($p < 0,05$) та показника до лікування ($11,8 \pm 2,4$ %) ($p > 0,05$).

У ІІІ групі (табл.5.1.20.) після лікування експресія TLR2 переважала в ІІІ-л2 групі ($25,2 \pm 4,2$ %) проти ІІІ-л1($43,9 \pm 2,2$ %) ($p < 0,05$). Експресія TLR4 мала достовірну позитивну динаміку у ІІ-л1 і ІІ-л2 групах. Рівень маркеру

макрофагів CD-68 переважав в III-л2 ($0,9 \pm 0,1 \%$), проти III-л1 ($1,38 \pm 0,1 \%$) ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалась і по маркеру проліферації – в III-л2 ($3,2 \pm 2,5 \%$) проти показника до лікування ($11,2 \pm 2,5 \%$) ($p < 0,05$).

Аналіз виразності і локалізації експресії TLR2 і TLR4 у підлітків із ХГД виявив, що після лікування в I групі пацієнтів (табл.5.1.21.) активність TLR2 на поверхневому епітелії достовірно переважала в I-л2 групі ($10,2 \pm 2,5 \%$) у порівнянні із I-л1 ($21,7 \pm 1,2 \%$) ($p = 0,004$); на епітелії поверхневих залоз – I-л2 ($10,8 \pm 1,2 \%$) у порівнянні із I-л1 ($17,4 \pm 0,9 \%$) ($p = 0,003$), на макрофагах ВП – I-л2 ($10,1 \pm 1,3 \%$) у порівнянні із I-л1 ($18,3 \pm 2,2 \%$) ($p = 0,015$). TLR4 на епітелії поверхневих залоз в I-л2 становив $16,3 \pm 2,2 \%$ проти I-л1 – $19,4 \pm 2,2 \%$ ($p > 0,05$), на макрофагах ВП – $8,9 \pm 2,2 \%$ проти $10,3 \pm 1,0 \%$ ($p > 0,05$). У порівнянні із групою до лікування, виявлено експресію TLR2 на ядрах парієтальних клітин із достовірним переважанням в I-л2 групі ($17,3 \pm 0,2 \%$) проти I-л1 ($10,3 \pm 2,2 \%$) ($p = 0,016$). У порівнянні із даними до лікування, виявлено експресію TLR4 на ядрах парієтальних клітин у I-л1 ($6,3 \pm 2,2 \%$) проти у I-л2 ($9,6 \pm 2,0 \%$).

Після лікування в II групі (табл.5.1.22.) активність TLR2 на поверхневому епітелії переважала у II-л2 групі ($23,3 \pm 1,5 \%$) у порівнянні із II-л1 ($33,7 \pm 2,2 \%$) ($p = 0,006$), на епітелії поверхневих залоз – II-л2 ($18,5 \pm 1,7 \%$) у порівнянні із II-л1 ($27,4 \pm 1,2 \%$) ($p = 0,004$); на макрофагах ВП – II-л2 ($13,1 \pm 1,8 \%$) у порівнянні із II-л1 ($18,3 \pm 1,5 \%$) ($p = 0,06$). На лімфоцитах у пацієнтів II-л2 групи експресія TLR2 не була виявлена порівняно з хворими II-л1 групи ($10,3 \pm 1,5 \%$). На лімфоїдних фолікулах у підлітків II-л2 групи експресія TLR2 також не була виявлена у порівнянні із II-л1 ($22,3 \pm 1,5 \%$). При порівнянні даних із групою до лікування, виявлено експресію TLR2 на ядрах парієтальних клітин із достовірним переважанням у хворих II-л2 групи ($12,3 \pm 2,2 \%$) проти II-л1 ($5,3 \pm 2,0 \%$) ($p < 0,05$). Активність TLR4 на поверхневому епітелії переважала у пацієнтів II-л2 групи ($17,3 \pm 1,5 \%$) у порівнянні із II-л1 групою ($18,6 \pm 1,5 \%$) ($p > 0,05$); на епітелії поверхневих залоз – II-л2 ($16,3 \pm 2,2 \%$) проти II-л1 ($19,4 \pm 2,2 \%$) ($p > 0,05$); на макрофагах ВП – II-л2 ($8,9 \pm 2,2 \%$) та у

II-л1 ($10,3 \pm 1,0 \%$) ($p > 0,05$). У ВП на лімфоцитах у хворих II-л2 групи експресія TLR4 не була виявлена у порівнянні із II-л1 ($12,3 \pm 1,5 \%$), так само, як і в лімфоїдних фолікулах у II-л2 експресія TLR4 не була виявлена у порівнянні із II-л1 ($10,2 \pm 0,5 \%$). У порівнянні із групою до лікування, виявлено експресію TLR4 на ядрах парієтальних клітин у II-л1 ($7,3 \pm 3,0 \%$) і у II-л2 ($16,6 \pm 1,0 \%$) ($p = 0,02$).

Після лікування у III групі (табл.5.1.23.) активність TLR2 на поверхневому епітелії переважала у хворих III-л2 групи ($26,3 \pm 0,9 \%$) порівняно із III-л1 групою ($43,8 \pm 2,2 \%$) ($p < 0,05$), на епітелії поверхневих залоз – III-л2 ($19,9 \pm 1,9 \%$) у порівнянні із II-л1 ($37,4 \pm 1,2 \%$) ($p < 0,05$), на макрофагах ВП – III-л2 ($16,1 \pm 1,0 \%$) у порівнянні із III-л1 ($17,3 \pm 1,5 \%$) ($p > 0,05$), на лімфоцитах у III-л2 експресія TLR2 не була виявлена у порівнянні із III-л1 групою ($12,6 \pm 1,2 \%$). На еозинофілах у пацієнтів III-л2 групи експресія TLR2 не була виявлена, в той час, як у хворих II-л1 групи вона становила $28,2 \pm 2,5 \%$. У порівнянні із групою до лікування, виявлено експресію TLR2 на У порівнянні із групою до лікування, виявлено експресію TLR2 на ядрах парієтальних клітин із достовірним переважанням III-л2 ($21,3 \pm 2,2 \%$) проти $13,7 \pm 1,0 \%$ в III-л1 групі ($p = 0,02$).

Активність TLR4 на поверхневому епітелії переважала у підлітків III-л2 ($12,3 \pm 0,7 \%$) проти $22,1 \pm 1,3$ в III – л1 групі ($p < 0,05$); на епітелії поверхневих залоз – в III-л2 групі ($17,3 \pm 1,0 \%$) та в III-л1 ($24,9 \pm 1,9 \%$) ($p < 0,05$). У порівнянні із групою до лікування, виявлено експресію TLR4 на ядрах парієтальних клітин у III-л1 ($11,3 \pm 1,0 \%$) і у III-л2 ($22,0 \pm 1,3 \%$) ($p = 0,003$).

Після проведеного курсу базового лікування виявлене достовірне зменшення рівню експресії TLR2 в I-л1, II-л1, III-л1. У групі із ХГД при моно інфікуванні Н.р. не виявлено достовірної різниці між експресією TLR2 в I-л1 і I-л2, однак перевага за рівнем ерадикації на користь ефективності застосування ад'ювантної терапії при удосконаленому лікуванні.

За рівнем експресії TLR2 у хворих з асоційованим інфікуванням виявлена достовірно більша ефективність удосконаленої терапії з включенням

Таблиця 5.1.20

**Динаміка рівню експресії TLR2, TLR4, CD-68, Ki-67 СОШ у підлітків з ХГД,
залежно від варіанту терапії**

Показник	До лікування	Базисне лікування	Удосконалене лікування
	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$	$M_1 \pm m$
I група			
	I (n = 10)	I-л1 (n = 5)	I-л2 (n = 5)
TLR2 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	42,6 ± 8,0	21,3 ± 4,2*	17,1 ± 5,3**
TLR4 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	50,4 ± 8,7	18,3 ± 3,3*	16,3 ± 4,3**
CD-68 (% пофарбованих клітин в полі зору)	2,2 ± 0,1	0,94 ± 0,1*	0,79 ± 0,1**
Ki-67 (% пофарбованих клітин в полі зору)	9,5 ± 3,0	7,3 ± 0,9 [#]	2,9 ± 0,4*
II група			
	II (n = 10)	II-л1 (n = 5)	II-л2 (n = 5)
TLR2 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	52,5 ± 8,4	33,6 ± 2,1* [#]	23,1 ± 3,1**
TLR4 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	47,6 ± 9,5	19,6 ± 2,5*	17,1 ± 4,5**
CD-68 (% пофарбованих клітин в полі зору)	2,06 ± 0,1	1,09 ± 0,1*	0,83 ± 0,1**
Ki-67 (% пофарбованих клітин в полі зору)	11,8 ± 2,4	8,3 ± 0,9 [#]	4,2 ± 0,5*
III група			
	III (n = 10)	III-л1 (n = 5)	III-л2 (n = 5)
TLR2 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	58,7 ± 5,7	43,9 ± 2,2* [#]	25,2 ± 4,2**
TLR4 (% інтенсивності пофарбованих клітин в полі зору)	35,2 ± 4,3	24,2 ± 3,3*	21,2 ± 2,3**
CD-68 (% пофарбованих клітин в полі зору)	1,9 ± 0,1	1,38 ± 0,1* [#]	0,9 ± 0,1**
Ki-67 (% пофарбованих клітин в полі зору)	11,2 ± 2,5	5,7 ± 1,7	3,2 ± 2,5**

Примітки: * - різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і л1, ** - між до лікування і л2, [#] - між л1 і л2.

Таблиця 5.1.21

Виразність і локалізація експресії TLR2 і TLR4 у підлітків із Н.р.-асоційованим ХГД до і після лікування

Тип клітин із експресією рецептора	І група, до лікування		І-л1 група		І-л2 група	
	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4
	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$
епітелій поверхневий	$42,4 \pm 3,0^*$	-	$21,7 \pm 1,2^\#$	-	$10,2 \pm 2,5^{**}$	-
епітелій поверхневих залоз	$25,4 \pm 2,0^*$	$49,4 \pm 6,0^*$	$17,4 \pm 0,9^\#$	$19,4 \pm 2,2$	$10,8 \pm 1,2^{**}$	$16,3 \pm 2,2^{**}$
<i>Власна пластинка:</i> -макрофаги	$21,3 \pm 1,0$	$51,7 \pm 2,8^*$	$18,3 \pm 2,2^\#$	$10,3 \pm 1,0$	$10,1 \pm 1,3^{**}$	$8,9 \pm 2,2^{**}$
-ядра парієнтальних клітин	-	-	$10,3 \pm 2,2^\#$	$6,3 \pm 2,2$	$17,3 \pm 0,2$	$9,6 \pm 2,0$
Загальна експресія	$42,6 \pm 8,0^*$	$50,4 \pm 8,7^*$	$21,3 \pm 4,2$	$18,3 \pm 3,3$	$17,1 \pm 5,3^{**}$	$16,3 \pm 4,3^{**}$

Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між до лікування і І-л1, ** - між до лікування і І-л2, # - між І-л1 і І-л2.

Таблиця 5.1.22

Виразність і локалізація експресії TLR2 і TLR4 у підлітків із Н.р.-асоційованим ХГД та ХК ВВ ТТ до і після лікування

Тип клітин із експресією рецептора	ІІ група, до лікування		ІІ-л1 група		ІІ-л2 група	
	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4
	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$
епітелій поверхневий	$52,7 \pm 2,9^*$	$46,2 \pm 3,2^*$	$33,7 \pm 2,2^\#$	$18,6 \pm 1,5$	$23,3 \pm 1,5^{**}$	$17,3 \pm 1,5$
епітелій поверхневих залоз	$51,3 \pm 4,2^*$	$48,8 \pm 1,8^*$	$27,4 \pm 1,2^\#$	$19,4 \pm 2,2$	$18,5 \pm 1,7^{**}$	$16,3 \pm 2,2$
<i>Власна пластинка:</i> -макрофаги	$50,2 \pm 3,2^*$	$46,3 \pm 2,0^*$	$18,3 \pm 1,5$	$10,3 \pm 1,0$	$13,1 \pm 1,8^{**}$	$8,9 \pm 2,2$
-лімфоїдні клітини	$52,3 \pm 1,8^*$	$46,8 \pm 4,2^*$	$10,3 \pm 1,5$	$12,3 \pm 1,5$	-	-
-лімфоїдні фолікули	$54,6 \pm 2,0^*$	$47,4 \pm 6,0^*$	$22,3 \pm 1,5$	$10,2 \pm 0,5$	-	-
-ядра парієнтальних клітин	-	-	$5,3 \pm 2,0^\#$	$7,3 \pm 3,0$	$12,3 \pm 2,2$	$16,6 \pm 1,0$
Разом	$52,5 \pm 8,4$	$47,6 \pm 9,5$	$33,6 \pm 2,1^{*.\#}$	$19,6 \pm 2,5^*$	$23,1 \pm 3,1^{**}$	$17,1 \pm 4,5^{**}$

Примітки: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між до лікування і ІІ-л1, ** - між до лікування і ІІ-л2, # - між ІІ-л1 і ІІ-л2.

Таблиця 5.1.23

**Виразність і локалізація експресії TLR2 і TLR4 у підлітків із ХГД на фоні ХК ВВ ТТ
до і після лікування**

Тип клітин із експресією рецептора	III група, до лікування		III-л1 група		III-л2 група	
	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4
	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$	$M_2 \pm m$
епітелій поверхневий	$57,4 \pm 2,2^*$	$35,2 \pm 2,0^4$	$43,8 \pm 2,2^\#$	$22,1 \pm 1,3^\#$	$26,3 \pm 0,9^{**}$	$12,3 \pm 0,7$
епітелій поверхневих залоз	$56,4 \pm 2,0^*$	$34,8 \pm 2,6^4$	$37,4 \pm 1,2^\#$	$24,9 \pm 1,9^\#$	$19,9 \pm 1,9^{**}$	$17,3 \pm 1,0$
<i>Власна пластинка:</i>						
-макрофаги	$18,9 \pm 4,0$	-	$17,3 \pm 1,5$	-	$16,1 \pm 1,0$	-
-лімфоїдні клітини	$21,5 \pm 1,6^*$	-	$12,6 \pm 1,2$	-	-	-
-еозинофіли	$31,4 \pm 1,6$	-	$28,2 \pm 2,5$	-	-	-
-лімфоїдні фолікули	-	-	-	-	-	-
-ядра парієнтальних клітин	-	-	$13,7 \pm 1,0^\#$	$11,3 \pm 1,0^\#$	$21,3 \pm 2,2$	$22,0 \pm 1,3$
Разом	$58,7 \pm 5,7$	$35,2 \pm 4,3$	$43,9 \pm 2,2^{*,\#}$	$24,2 \pm 3,3^*$	$25,2 \pm 4,2^{**}$	$21,2 \pm 2,3^{**}$

Примітки: різниця достовірна ($p < 0,05$) * - між до лікування і III-л1, ** - між до лікування і III-л2, # - між III-л1 і III-л2.

Saccharomyces boulardii, що супроводжувалось підвищенням ефективності ерадикації *H.p.* і зменшенням частоти рецидивів ХК.

При застосуванні удосконаленої терапії виявлено достовірне зменшення рівня експресії TLR2 у пацієнтів III-л2 групи у порівнянні із базисною. Зменшення рівню виявлення кандид свідчить про більшу ефективність терапії *H.p.*-неасоційованого ХГД у підлітків з ХК ТТ при включенні *Saccharomyces boulardii* в комплексну терапію.

Показник імуногістохімічного маркера проліферації Ki-67 в динаміці лікування у підлітків в I-л1, II-л1, III-л1 групах достовірно поступається показнику у хворих I-л2, II-л2, III-л2, що свідчить про достовірно значущу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта – пробіотики в той час, як базисна терапія була недостатньою.

Результати імуногістохімічного дослідження рівню CD68, як специфічного маркера запального процесу після базисного лікування в I-л1, II-л1, III-л1 групах у порівнянні із результатами після удосконаленого лікування в I-л2, II-л2, III-л2 свідчить про більш значущу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта.

Зниження CD-68 відповідає зниженню активності запального процесу, зменшенню експресії TLR2 і TLR4 на фоні зростання рівню ерадикації *H.p.* і виявлення кандид.

Клінічні синдроми та симптоми у підлітків з ХГД в динаміці після лікування показано у таблиці 5.1.24. Показники клінічної ефективності лікування наведені у таблиці 5.1.25. Бальна оцінка клінічної ефективності лікування свідчить, що більш значний регрес клінічних проявів захворювання після удосконаленого лікування за інтегральним показником патології (ПП) спостерігався у I-л2, II-л2, III-л2 порівняно із I-л1, II-л1, III-л1 (197, 276, 456 балів проти 823, 727, 1759) ($p < 0,05$). Обчислення інтегрального коефіцієнту ефективності лікування за даними табл.5.1.25 свідчать, що удосконалена терапія з включенням *Vacillus clausii* у групі підлітків із ХГД, асоційований із *H.p.* в 1,55 разів ефективніша за базову; у групі хворих із *H.p.*-асоційованим

Таблиця 5.1.24

Клінічні синдроми та симптоми у підлітків з ХГД в динаміці після лікування (n = 132)

Синдром та симптоми	І група			ІІ група			ІІІ група		
	до лікув-ня	І-л1	І-л2	до лік-ня	ІІ-л1	ІІ-л2	до лік-ня	ІІІ-л1	ІІІ-л2
	абс.ч.(%) (n = 22)	абс.ч.(%) (n = 11)	абс.ч.(%) (n = 11)	абс.ч.(%) (n = 32)	абс.ч.(%) (n = 16)	абс.ч.(%) (n = 16)	абс.ч.(%) (n = 78)	абс.ч.(%) (n = 40)	абс.ч.(%) (n = 38)
Абдомінальний больовий синдром									
гострий біль	7 (31,8)	2(18,2)	1(9,1)	7 (21,9)	2(12,5)	1(6,3)	17 (21,8)	8(20,0)	2(5,3)
тупий біль	16 (72,7)	6(54,5)	2(18,2) <	20 (62,5)	9(56,3)	5(31,3)	62 (79,5)	27(67,5)	12(31,6) <
ниючий біль	18 (81,8)	6(54,5)	2(18,2) <	26 (81,25)	9(56,3)	7(43,8) <	65 (83,3)	29(72,5)	21(55,3)
переймоподібний біль	18 (81,8)*	5(45,5)	2(18,2) <	6 (18,25)	4(25,0)	4(25,0)	27 (34,6)#	12(30,0)	7(18,4)
до їжі	6 (27,3)	4(36,4)	1(9,1)	1 (3,1)	3(18,8)	-	2 (2,6)#	1(2,5)	-
після їжі	7 (31,8)	1(9,1)	2(18,2)	9 (28,1)	3(18,8)	2(12,5)	24 (30,8)	10(25,0)	5(13,2)
не залежно від прийому їжі	15 (68,2)	2(18,2)	2(18,2) <	21 (65,6)	6(37,5)	4(25,0) <	41 (52,6)	19(47,5)	13(34,2)
епігастральна зона	19 (86,4)	6(54,5)	4(36,4) <	22 (68,7)	9(56,3)	6(37,5)	58 (74,3)	25(62,5)!>	13(34,2) <
умбілікальна зона	13 (59,1)	4(36,4)	2(18,2) <	12 (37,5)	6(37,5)	2(12,5)	32 (41,0)	15(37,5)	9(23,7)
праве підребер'я	9 (40,9)	4(36,4)	2(18,2)	15 (46,9)	7(43,8)	2(12,5) <	61 (78,2)#>	27(67,5)	21(55,3)
ліве підребер'я	3 (13,6)	2(18,2)	2(18,2)	11 (34,4)	6(37,5)	2(12,5)	30 (38,5)#>	14(35,0)	9(23,7)
Диспептичний синдром									
зниження апетиту	20 (90,9)	10(90,9)!>	4(36,4) <	25 (78,1)	12(75,0)	6(37,5) <	71 (91,0)	27(67,5)!>	11(28,9) <
гіркота в роті	13 (59,1)*	9(81,8)	4(36,4)	6 (18,7)	6(37,5)	2(12,5)	33 (42,3)	11(27,5)	6(15,8)
нудота	20 (90,9)	10(90,9)!>	5(45,5) <	28 (87,5)	14(87,5)!>	7(43,8) <	51 (65,4)	26(65,0)!>	12(31,6)
відригування повітрям	18 (81,8)	9(81,8)	5(45,5)	13 (40,6)	9(56,3)	6(37,5)	24 (30,8)#>	14(35,0)	7(18,4)
печія	7 (31,8)	7(63,6)	4(36,4)	5 (15,6)	7(43,8)	3(18,8)	9 (11,5)	4(10,0)	2(5,3)
блювання	8 (36,4)	5(45,5)	3(27,3)	5 (15,6)	4(25,0)	3(18,8)	11 (14,1)	5(12,5)	-
метеоризм	16 (72,7)	10(90,9)!>	4(36,4)	20 (62,5)	12(75,0)	6(37,5)	54 (69,2)	24(60,0)!>	13(34,2) <
закреп	10 (45,5)*	7(63,6)	5(45,5)	3 (9,4)	2(25,0)	2(12,5)	30 (38,5)	23(57,5)	14(36,8)
Астено-вегетативний синдром									
головний біль	22 (100,0)	9(81,8)	4(36,4) <	28 (87,5)	13(81,3)	10(62,5)	60 (76,9)	27(67,5)!>	12(31,6) <
запаморочення	20 (90,9)*	10(90,9)!>	3(27,3) <	13 (40,6)	6(37,5)	6(37,5)	41 (52,6)#>	22(55,0)	12(31,6)
метеочутливість	10 (45,5)	7(63,6)	4(36,4)	11 (34,4)	5(31,3)	3(18,8)	22 (28,2)	11(27,5)	7(18,4)
порушення сну	9 (40,9)	6(54,5)	3(27,3)	9 (28,1)	4(25,0)	3(18,8)	12 (15,4)	5(12,5)	2(5,3)
драгливість	18 (81,8)	11(100,0)!>	5(45,5)	27 (84,4)	12(75,0)	11(68,8)	58 (74,4)	32(80,0)	21(55,3)
емоційна лабільність	20 (90,9)	10(90,9)!>	4(36,4) <	31 (96,9)	14(87,5)	12(75,0)	66 (84,6)	35(87,5)	22(57,9)

Примітки: * – різниця достовірна (p < 0,05) між показниками в І та ІІ групах; ** - в ІІ та ІІІ групах; # - в І та ІІІ групах; < - до та після лікування; ! - між л-1 і л-2.

ХГД на тлі ХК ТТ використання в терапії *Saccharomyces boulardii* – в 1,69 разів, а при ХГД і ХК ТТ – удосконалена трапія в 1,83 рази більш ефективна, ніж базисна.

Таблиця 5.1.25.

Клінічна ефективність базисного і удосконаленого лікування у лікувальних групах підлітків з ХГД

Групи до лікування	Після базового лікування (Л-1)			Після удосконаленого лікування (Л-2)		Інтегрований коефіцієнт ефективності лікування (К) у лікувальних групах
	ППП-1	ППП-2	S-1	ППП-3	S-2	
I група	1796	823*	973	197**,#	626	1,55
II група	1491	727*	764	276**,#	451	1,69
III група	4138	1759*	2379	456**,#	1303	1,83

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між до лікування і після; # – між Л-1 і Л-2

При призначенні удосконаленої нами терапії з включенням ад'ювантного чинника – пробіотика, в групах підлітків з ХГД, асоційованого із Н.р. без ХК, так і з ним, досягнутий достатній рівень ерадикації – більше 80,0 % (87,5 % і 88,1 %) у порівнянні із базисним лікуванням (76,4 % і 72,7 %). Частота рецидивів ХК у підлітків, які отримували удосконалену терапію з пробіотиком із антифунгальними властивостями, була достовірно меншою (16,05 % і 16,5 %) порівняно з базисною (91,9 % і 88,5 %), що підтверджує її ефективність.

За даними морфологічного обстеження пацієнтів після лікування не виявлені II і III ступінь активності запалення СОШ і ДПК на фоні відсутності ендоскопічних ерозивних змін. В групах, де пацієнти отримували оптимізоване лікування з пробіотиком, достовірно зменшувалась активність запалення: в I групі на 40,0 %; в II групі на 51,4 %; в III групі на 46,7 %.

Кількість пацієнтів з гіпертрофічними змінами в антральному відділі СОШ достовірно зменшилась в II-л2 (6,3 %) і III-л2 групах (10,5 %) у порівнянні із II-л1 (25,0 %) і III-л1 (22,5 %).

Відсутність ознак атрофії у підлітків II-л2 і III-л2 груп, свідчить про зворотність дистрофічних змін, покращення регенеративних властивостей СОШ за наявності оптимізованого лікування з включенням ад'ювантних

середників. В той же час, у 6,25 % хворих в II-л1 і 2,25 % пацієнтів III-л1 груп після проведеного базисного лікування зберігались зміни залозистих елементів та ознаки атрофії СОШ.

При аналізі морфометричних даних епітелію виявлені достовірно більші значення у хворих, які отримували удосконалену терапію ($33,0 \pm 0,2$ мкм; $32,9 \pm 0,2$ мкм; $32,9 \pm 0,2$ мкм), що відповідають значенням норми ($30,1 \pm 0,4$ мкм) [106]. Вказане свідчить про кращу репаративну ефективність удосконаленої терапії ($31,9 \pm 0,3$ мкм; $29,7 \pm 0,2$ мкм; $30,2 \pm 0,6$ мкм). За товщиною слизу, як ознакою зрілості епітелію у вигляді повноцінного відновлення слизоутворюючої функції регенованих клітин СОШ, при включенні пробіотичних мікроорганізмів *Saccharomyces boulardii* мали значно кращі показники у II-л2 (147,9 мкм) і III-л2 (149,9 мкм) групах, які досягли значення норми ($149,0 \pm 6,6$ мкм) [106], що свідчить про відновлення слизоутворення, як показника функціональної активності епітелію при удосконаленій терапії у порівнянні із даними на базисному лікуванні у II-л1 ($133,9 \pm 0,7$ мкм) і III-л1 ($131,09 \pm 0,3$) групах. При ерозивних змінах СОШ відновлений молодий епітелій мав недостатню функціональну активність, що відображалось у зниженні товщини слизу, в той час, як морфометричні параметри епітелію відповідали нормі. Вказане обґрунтовує необхідність продовження лікування підлітків із деструктивними змінами СОШ для повноцінного відновлення функціональної зрілості епітелію.

Молекулярні механізми неспецифічного захисту СОШ у підлітків із ХГД свідчать, що при Н.р.-асоційованому ХГД експресія TLR2 виявлена на поверхневому епітелії СОШ, на клітинах поверхневих залозах – як TLR2, так і TLR4, на макрофагах власної пластинки – TLR2 і TLR4. За рівнем експресії TLR2 і TLR4 вона зменшується при удосконаленій терапії з включенням пробіотика. Зазначимо, що у пацієнтів після проведеного лікування (як базисного, так і удосконаленого) виявлено експресію TLR2 і TLR4 в ядрах паріетальних клітин, в той час, як до лікування вона не була визначена. Можливо їх ідентифікація імуногістохімічним методом в даній локалізації

свідчить про період морфологічної ремісії запального процесу за відсутності їх збудження PAMP патогену.

У хворих з Н.р.-асоціаційованим ХГД та ХК ТТ виявлена експресія TLR2 і TLR4 на поверхневому епітелії, на клітинах поверхневих залоз, у власній пластинці на макрофагах, лімфоїдних клітинах і лімфоїдних фолікулах. Після базового лікування рівень експресії TLR2 і TLR4 зменшився на всіх вказаних клітинах, однак після проведення удосконаленого лікування у ВП експресія TLR2 і TLR4 була виявлена лише на макрофагах, що відповідає морфологічній ремісії. Після проведеного лікування (як базисного, так і удосконаленого) також виявлено експресію TLR2 і TLR4 в ядрах парієтальних клітин, в той час, як до лікування вона не була виявлена. Більша виразність експресії TLR2 на парієтальних клітинах після лікування в II-л2 групі порівняно з пацієнтами II-л1 свідчить про період морфологічної та ендоскопічної ремісії за відсутності рецидивів ХК.

У групі підлітків із ХГД на фоні ХК ТТ була експресія TLR2 і TLR4 на поверхневому епітелії і клітинах поверхневих залоз. При застосуванні удосконаленої терапії виявлено на поверхневому епітелії, на клітинах поверхневих залоз зменшення експресії TLR2 і TLR4 достовірно більше у порівнянні із базисним. У ВП експресія TLR2 була на макрофагах лімфоїдних клітинах і еозинофілах, а активність TLR4 не виявлялась. Після базисного лікування активність TLR2 зменшилась на вказаних клітинах, у пацієнтів III-л2 групи експресія TLR2 виявлена тільки у ВП на макрофагах. На лімфоїдних клітинах і еозинофілах ВП у пацієнтів III-л2 групи експресія TLR2 не виявлена після удосконаленого лікування, в той час як у хворих III-л1 групи їх виразна експресія на еозинофілах зберігалась. Вказане свідчить про збереження запалення і можливість виникнення рецидивів захворювання. В ядрах парієтальних клітин незначна експресія TLR2 і TLR4 була виявлена у хворих III-л1 групи, в той час як у підлітків III-л2 групи активність TLR2 і TLR4 на парієтальних клітинах була достовірно більша, що відповідало ендоскопічній і морфологічній ремісії і відсутності рецидивів ХК.

Імуногістохімічний маркер проліферації Ki-67, як один із критеріїв молекулярних механізмів репаративних процесів СОШ, достовірно став меншим після удосконаленого лікування відповідно групового розподілу ($2,9 \pm 0,4$ %, $4,2 \pm 0,5$ % і $3,2 \pm 2,5$ %) у порівнянні як з даними до лікування, так і з показниками у підлітків, які отримували базисну терапію ($7,3 \pm 0,9$ %, $8,3 \pm 0,9$ %, $5,7 \pm 1,7$) ($p < 0,05$). Зазначимо, що при патологічному процесі високому рівню експресії маркера проліферації Ki-67 відповідає висока активність запалення. Тому, зниження рівню показника Ki-67 свідчить про значущу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта – пробіотика, в той час, як на базисній терапії ця ефективність була недостатньою і достовірно не відрізнялась від показника до лікування.

Імуногістохімічний маркер макрофагів CD68 у хворих I-л1 і I-л2, у II-л1 і II-л2, у III-л2 був достовірно вищим, ніж показник до лікування і в III-л1 групі. Відомо, що зниження рівню CD-68 відповідає зменшенню активності запалення та супроводжується зниженням експресії TLR2 і TLR4 і зростанням рівню ерадикації. Н.р., що підтверджує етіологічну та патогенетичну роль інфекційного фактору у розвитку ХГД. Зниження рівню CD-68 відповідає зменшенню маркера проліферації K-67 у групах підлітків, які отримували удосконалене лікування та підтверджує його ефективність.

Досягнення достатнього рівню ерадикації – більше 80,0 % і попередження формування кандидозу СО ТТ після застосування удосконаленої терапії, зниження ризику рецидивів ХК ТТ у II групі на 75,8 % і у III групі на 72,4 % при включенні пробіотика із антифунгальною та протихелікобактерною активністю свідчить про більшу ефективність запропонованого лікування.

Отже, за результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних даних, результатів ендоскопічного та гістологічного досліджень, характеристики активності запалення, репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4, показників ерадикації збудників та клінічних проявів захворювання, можна зробити висновок, що удосконалене нами лікуванні ХГД у підлітків з включенням ад'ювантних середників є достовірно більш ефективним.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Нехаєнко МІ. Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Сучасна педіатрія. 2018;2(90):52-8.
2. Нехаєнко МІ. Фактори ризику формування гіпоацидності шлунку та деструктивних форм хронічного гастродуоденіту у підлітків. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;2 (28):71-6.
3. Нехаєнко МІ. Особливості ендоскопічних і морфологічних змін шлунку при ХГД у підлітків з хронічним кандидозом травного тракту. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:365-372.
4. Бекетова ГВ., Нехаєнко МІ. Сучасні особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків в сучасних умовах. II науково-практична конференції молодих вчених із міжнародною участю (9 лют. 2017 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2017. С. 5-7.
5. Нехаєнко МІ. Ендоскопічна і морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Наук.-практ. конф. молодих вчених “Проблеми сьогодення в педіатрії” ДУ “ІОЗДП НАМН України” (29 берез. 2018 року; м. Харків) Тези конференції. М. Харків. 2018. С. 34.
6. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Ган РЗ. Викладання питань етапного лікування підлітків із хронічним гастродуоденітом на циклах тематичного удосконалення для лікарів. Наук.-практ. конф. із міжнар. участю “Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу” (11 трав. 2018 року; м. Івано-Франківськ.). Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 67.
7. Гичка СГ, Нехаєнко МІ. Морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хелікобактеріозному та кандидозному інфікуванні травного тракту. X конгрес патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (27-28 верес. 2018 року; м. Івано-Франківськ – м. Яремче.) Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 45-6.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема ранньої діагностики, профілактики, удосконалення прогнозування та лікування ХГД у підлітків є актуальною в усьому світі. Вказане пов'язане зі зростанням поширеності захворювання саме в підлітковому віці зі збільшенням рівню інфікованості Н.р. та іншими інфекційними агентами, тропними до СО травного тракту, рецидивуючим, прогресивним перебігом ХГД, недостатньою ефективністю ерадикаційної терапії та високим ризиком формування в подальшому соціально значущої патології й інвалідності у дорослих.

Тому метою нашого дослідження стало: удосконалення прогнозування та диференційованої терапії ХГД у підлітків на підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу, факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони, молекулярних механізмів забезпечення запалення та репаративних процесів в шлунку і дванадцятипалій кишці.

Для вирішення поставленої мета були сформульовані наступні задачі:

1. Здійснити ретроспективний аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей різних вікових груп за десять років.
2. Визначити найбільш значимі комбінації ФР формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони у підлітків з ХГД і розробити математичні моделі їх прогнозу.
3. З'ясувати ендоскопічні та морфологічні особливості ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК травного тракту та їх поєднанням.
4. Вивчити молекулярні особливості процесів репарації СО шлунку і ДПК при ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням.
5. Науково обґрунтувати, розробити, оцінити ефективність та впровадити в практичну медицину диференційовану комплексну програму лікування підлітків з ХГД з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням.

Дослідження проведене у три етапи. На першому етапі здійснений ретроспективний аналіз 1791 карти стаціонарного хворого за десять років (2003 і 2013 роки) для визначення клініко-параклінічних особливостей ХГД залежно від статі, віку пацієнтів та тривалості захворювання. Із 909 обстежених в 2003 році діагноз ХГД верифікований у 868 (95,5 %). Із 882 хворих в 2013 році, у 808 (91,6 %) був виставлений діагноз ХГД.

В результаті проведеного багатофакторного аналізу нами виявлено, що за десятирічний період достовірно збільшилась частка підлітків з ХГД (з 8,0 % до 30,1 %) ($p < 0,05$). Частота виявлення деструктивних форм захворювання також достовірно збільшилась саме в підлітковому віці – при тривалості хвороби до 3 років – від 12,5 % до 35,9 %, більше 5 років – від 12,5 % до 26,4 % пацієнтів. У хворих підлітків виявлене збільшення у 1,8 разів гіпоацидності шлунку (з 22,8 % в 2003 році до 41,6 % в 2013 році).

З'ясовано, що клінічна характеристика ХГД у підлітків також має свої особливості. Так, в структурі абдомінального больового синдрому в 3 рази зменшилась частота нападоподібного болю, в 2 рази – болю, що пов'язаний із прийомом їжі. При цьому відмічалось збільшення в 3 рази болю без чіткої локалізації та в пілородуоденальній зоні.

Особливістю диспепсичного синдрому при ХГД у підлітків в сучасних умовах є збільшення в 2 рази печії, гіркоти у роті, закрепу на тлі зменшення в 2 рази частоти виявлення метеоризму та в 1,5 рази – нудоти. Однак, прояви астено-вегетативного синдрому у більшості (90,0 %) підлітків з ХГД характеризуються виявленням усіх симптомів, що, скоріш за все, пов'язане з нейро-гормональною перебудовою в цьому віці. В той же час, клінічні прояви ХГД не мають патогномонічних особливостей і не дають змоги конкретизувати ні його етіологію, ні характер патологічних змін, ні ступінь ураження, ні їх розповсюдженість чи залучення до патологічного процесу суміжних органів, ні стан кислотоутворюючої функції шлунку. Тому на сьогодні з метою раннього виявлення захворювання та проведення його диференційованої та ефективної терапії є необхідним з'ясування статистично значимих комбінацій ФР

формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони.

На другому етапі дослідження обстежено 164 підлітків 15–17 років з ХГД для вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу, ФР їх формування, молекулярних механізмів запалення та забезпечення репаративних процесів СО шлунку і ДПК у пацієнтів з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом травного тракту та їх поєднанням.

З метою вивчення ролі інфекційних факторів у формуванні ХГД та їх впливу на репаративні процеси в СО гастродуоденальної зони хворі були розподілені на чотири репрезентативні групи: I група – 22 пацієнти з Н.р.-асоційованим ХГД, II – 32 підлітки з ХГД на фоні кандидо-хелікобактерного інфікування, III група – 78 хворих, у яких ХГД перебігав на тлі ХК ТТ та IV група, яку склали 32 дітей з ХГД без асоціації з інфекційними агентами.

Для з'ясування впливу ФР у формуванні гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони проведено стандартизоване інтерв'ювання підлітків, аналіз амбулаторних карт розвитку дитини та карт стаціонарного хворого. Порівняльний аналіз здійснено серед пацієнтів з Н.р.-асоційованим ХГД без ознак ХК ТТ, з хелікобактерно-кандидозним інфікуванням та хворими без ознак інфікування.

Діагноз ХГД та супутніх захворювань верифіковано відповідно до МКЗ-Х за результатами клініко-анамнестичних даних, результатів клініко-інструментальних, гістоморфологічних, цитологічних, імуногістохімічних досліджень. Наявність Н.р. підтверджувалась швидким уреазним і дихальним тестом, методом виявленням антитіл (IgG) проти Н.р. у сироватці крові, гістоморфологічно у біоптатах СОШ, ПЛР у копрофільтратах. За результатами обстеження діагноз ХГД встановлено у 164 підлітків.

Наявність ХК ТТ підтверджувалась цитологічним дослідженням зішкрябу зі СО РП, гістоморфологічними даними біоптатів СОШ та наявністю IgE до *Candida albicans* у сироватці крові.

Мультифакторність формування, синтропія і поліморбїзм, що супроводжують перебіг ХГД, анатоомо-фізіологічні і функціональні особливості пубертатного періоду, в значній мірі ускладнює вивчення значимості ролі окремих ФР розвитку захворювання.

Нами проведено багатокомпонентний аналіз анамнестичних даних розвитку дитини та перенесених захворювань з метою виявлення із множини загальновідомих ФР тих, комбінації яких є статистично значимими для прогнозування вірогідності виникнення множинних деструктивних уражень СОШ і ДПК та гіпоацидного стану шлунку у підлітковому віці.

Використано метод логістичної регресії, що дозволяє визначити імовірність розвитку гіпоацидності шлунку та формування множинних ерозій СОШ і ДПК при ХГД відповідно кількості наявних ФР. Орієнтовним пороговим рівнем для суттєвого підвищення частоти виявлення гіпоацидності шлунку є наявність не менше 13, а для прогнозування деструктивних уражень СОШ і ДПК – 11 ФР. Найбільш значимою комбінацією ФР формування множинних ерозій СОШ і ДПК у підлітків із ХГД виявилась наявність Н.р., ХК ТТ, обтяжена спадковість по хронічній патології гастродуоденальної зони, патологічний перебіг вагітності і кандидоз СО під час вагітності у матері, пневмонія більше 2 разів за життя дитини, наявність хронічної ЛОР-патології, більше 10 курсів антибактеріальної терапії в анамнезі, дефіцитні анемії протягом останніх 3 років, синдром вегетативної дисфункції, множинний карієс зубів. Найбільш значимою комбінацією ФР по розвитку гіпоацидності шлунку у підлітків із ХГД виявився тривалий перебіг захворювання (більше 5 років) за наявності хелікобактеріозу та ХК ТТ, обтяженої спадковості по онкологічній патології гастродуоденальної зони та цукровому діабету, порушення толерантності до глюкози, наявність кандидозу СО під час вагітності у матері і у дитини на першому році життя, малої (нижче 3000 г) чи великої (більше 4000 г) маси тіла при народженні, патології щитовидної залози (хронічний тиреоїдит), вегетативної дисфункції, харчової алергії.

Чутливість прогностичної моделі формування множинних ерозій СОШ і ДПК у підлітків із ХГД склала 92,4 % (з 95,0 % ДІ: 83,5 % – 96,7 %), специфічність – 80,3 % (95,0 % ДІ: 70,3 % – 87,5 %). Для прогнозування гіпоацидності шлунку – чутливість прогностичної моделі складає 90,0 % (95 % ДІ: 80,8 % – 95,1 %), специфічність – 79,0 % (95 % ДІ: 68,9 % – 86,5 %).

Чутливість прогностичних моделей розвитку множинних ерозивних уражень у підлітків із Н.р.-асоційованим ХГД склала 93,8 %, специфічність – 83,3 %. При ХГД з кандидо-хелікобактерним інфікуванням відповідно – 92,3 % і 84,2 %, для ХГД у підлітків з ХК ТТ – 88,2 % і 78,7 %, при ХГД за відсутності асоціації з інфекційними агентами, коли не було виявлено множинних ерозій, специфічність становила 81,3 %.

Чутливість прогностичних моделей розвитку гіпоацидності шлунку у підлітків із Н.р.-асоційованим ХГД склала 83,3 %, специфічність 76,0 %, при ХГД з кандидо-хелікобактерним інфікуванням відповідно – 92,3 % і 78,9 %, при ХГД на тлі ХК ТТ – 88,0 % і 79,2 %, при ХГД за відсутності асоціації з інфекційними агентами – 87,5 % і 75,0 %.

Таким чином, виявлення комбінації ФР, їх математична оцінка і створення прогностичних моделей, розширює можливості прогнозування вірогідності розвитку гіпоацидності та множинних деструктивних уражень СОШ і ДПК у підлітків з ХГД.

Аналіз статистично значимих ФР, вплив яких обумовлює розвиток множинних ерозивних змін і гіпоацидного стану шлунку свідчить, що це є прояви порушеної антимікробної резистентності організму на фоні сприятливих для цього умов в період підліткового віку (присутність інфекційного фактору, антибактеріальна терапія, вегетативна дисфункція).

Аналіз даних ендоскопічного дослідження підлітків із ХГД показав значну частоту (31,2 %) поодиноких / множинних ерозій СОШ і ДПК. ХГД, асоційований із Н.р. і ХК ТТ представлені множинними ерозіями СО гастродуоденальної зони, частота яких зростає із збільшенням тривалості

захворювання. Деструктивні зміни СОШ і ДПК виявлені у 72,8 %, 40,6 %, 28,2 % і 3,1 % обстежених I-IV груп відповідно.

Розповсюджені деструктивні зміни СОШ і ДПК при ХГД характерні для підлітків за наявності хелікобактеріозу, асоціації Н.р. і кандид та ХК ТТ – 87,5 %, 100,0 % і 95,5 % відповідно. Локалізація ерозивних змін переважно в ДПК (68,8 %) характерна для хворих з Н.р.- асоційованим ХГД. За наявності Н.р. і ХК ТТ – локалізація ерозивних змін представлена в ДПК (50,0 %) і в СОШ (22,7 %) та їх поєднання в СОШ і ДПК – в 22,7 % випадків. В III групі хворих на ХГД за наявності ХК ТТ при збільшенні тривалості захворювання достовірно зростає частота множинних ерозій СОШ і ДПК з 3,8 % до 15,4 %, гіперпластичних змін з 1,3 % до 32,1 %, в тому числі, в комбінації ерозій із гіперплазією у 9,0 %. Частота виявлення деструктивних форм ХГД на тлі гіперплазії СОШ і ДПК у підлітків збільшувалась з тривалістю захворювання з 4,5 % до 27,3 %, з 6,25 % до 15,6 %, з 0 % до 9,0 % у I-III групах відповідно. Поліпи шлунку виявлені в II групі у 5,9 % і в III групі – у 6,7 %; ознаки вогнищевої атрофії СОШ – в II групі у 5,9 % та в III групі – у 3,3 % пацієнтів.

Отже, для ХГД, асоційованих з інфекційними агентами (як при моноінфікуванні, так і в асоціації), притаманні множинні ерозивні зміни, частота яких зростає із збільшенням тривалості захворювання. При цьому розповсюджені деструктивні зміни СОШ і ДПК характерні для хворих із проявами ХК ТТ. А при збільшенні тривалості захворювання у пацієнтів II і III груп виявлено достовірне зростання частоти множинних ерозій (з 3,8 % до 15,4 %), гіперпластичних змін (з 1,3 % до 32,1 %) та їх поєднання (9,0 %). Отримані результати свідчать про недостатність репаративних процесів в СО гастродуоденальної зони, що клінічно підтверджується рецидивуючим перебігом ХГД. Поліморфізм і розмаїття ендоскопічних змін характерні для хворих за наявності асоціації захворювання з інфекційним фактором, в той час, як за його відсутності переважали моторно-евакуаторні порушення.

При вивченні особливостей секреторної функції шлунку при ХГД виявлено гіпоацидність у 31,7 % підлітків. У I групі – переважно при

деструктивних змінах СОШ і ДПК (31,3 %), у II – IV групах – при недеструктивних (52,6 %, 33,9 % і 26,7 % відповідно).

При виявленні ендоскопічних змін СО гастродуоденальної зони, проводився забір гастробіоптатів із антрального відділу і тіла шлунку у 67 підлітків, серед яких було 33 дівчини (49,2 %) і 34 юнаки (50,8 %).

При морфологічному дослідженні виявлено: у пацієнтів I групи гіперпластичні зміни (30,0 %), ерозивні (50,0 %) та вогнищеву атрофію СОШ у 10,0 %; в II групі відповідно – 29,4 %, 47,1 %, 17,6 %; в III групі – 30,0 %, 30,0 %, 6,7 % та в IV групі – 0 %, 10,0 %, 0 % відповідно.

Отже, гіперплазія, ерозії й вогнищеві атрофічні зміни були притаманні хворим I – III груп при ХГД, асоційованим з інфекційними факторами.

За оцінкою ступеню активності запального процесу в СОШ, III ступінь виявлено у 70,0 %, 70,6 %, 30,0 %, 0 % обстежених I-IV груп відповідно.

Для неінфікованих хворих характерні переважно поверхневі зміни СОШ і ДПК (90,0 %), що відповідає мінімальній активності запального процесу (80,0 %).

З'ясовано, що III ступінь активності запалення не має прямої залежності від наявності деструктивних змін. Так в II групі хворих на ХГД, асоційований з Н.р. та ХК ТТ, III ступінь активності (70,6 %) виявлений при ерозивних (47,1 %) і гіперпластичних (29,4 %) змінах СО гастродуоденальної зони. На сьогодні літературні дані є неоднозначними щодо впливу інфекції Н.р. у дітей на ступінь запального процесу, показники клітинного оновлення та можливість зворотного розвитку морфологічних змін, поліпшення репаративних процесів після проведеної ерадикаційної терапії. Дослідники вказують на дисбаланс процесів апоптозу і проліферації, як прогностичний маркер майбутнього рецидиву і розвитку деструктивних змін [108]. В той же час роль інших мікроорганізмів, зокрема кандид, на ступінь проліферації СО ТТ залишається недооціненою.

За результатами цитологічного дослідження у зішкрябах зі СО ТТ кандиди виявлено у 0 %, 100,0 %, 100,0 % і 0 % підлітків у I-IV групах

відповідно. Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників щодо ураження СОПР як клінічного маркера кандидозного ураження інших органів ТТ [18, 19, 20, 21, 95, 96].

Морфологічно в СОШ наявність кандид підтверджена у 0 %, 64,7 %, 76,7 %, 0 % обстежених I-IV відповідно групового розподілу. Токсико-алергічну дію кандид, за оцінкою імунологічної відповіді, при наявності гіперчутливості IgE до *Candida albicans* виявлено у 0 %, 37,5 %, 35,9 %, 0 % підлітків I-IV груп. Це супроводжувалось морфологічно підтвердженими ерозивними, гіперпластичними й вогнищевими атрофічними ураженнями, як при моноінфікуванні, так і при асоціації Н.р. з кандидами. При патогістологічному дослідженні мікрофлори СОШ виявлено, що в поверхневих відділах в просвіті залоз і в слизових масах на поверхні органу виявляються колонії кандид. В поверхневих відділах СОШ в товщі слизу, в глибині шлункових ямок, в просвіті залоз, між клітинами епітелію, на вершинах валиків виявлені колонії Н.р. у вигляді вегетативних та кокових форм (рис. 4.6.3.), що відповідає літературним даним [14]. При забарвленні по Романовському-Гімзі було ідентифіковано різний ступінь контамінації СОШ Н.р. У підлітків із ХГД, не асоційованим із Н.р. в біоптатах СОШ бактерію також не було виявлено, що підтверджує достовірність негативного результату інших методів діагностики.

Імуногістохімічні дослідження були проведені в Інституті патології Карл-Тім-Клінікум (академічна школа Шаріте, м. Котбус, Німеччина).

Як відомо, РAMP мікроорганізмів через збудження TLR4 і TLR2 запускають фактори системи вродженого імунітету з синтезом прозапальних цитокінів та формуванням запалення. Ідентифікація Н.р. і кандид при адекватному збудженні рецепторів обумовлює ефективну ерадикацію патогена та репарацію пошкоджених тканин. В той же час, недостатня активація рецепторів може стати причиною хронізації запалення, а надмірна – виникнення автоімунного процесу [5].

У підлітків I групи виявлена значна експресія TLR2 ($42,6 \pm 8,0$ %) на макрофагах і поверхневому епітелії та активність TLR4 ($50,4 \pm 8,7$ %) – на

запальних клітинах ВП і залозах при співвідношенні TLR4 / TLR2 – $1,22 \pm 0,21$. На думку О. Є. Абатурова [6, 7], для збудження TLR4 необхідно попереднє порушення тісних контактів між клітинами, що обумовлено різницею в локалізації на поверхні мембран епітеліоцитів TLR2 і TLR4. Також підтверджено, що розвиток Н.р.-асоційованого ХГД супроводжується підвищенням експресії TLR4 в СОШ.

В II групі пацієнтів виявлена значна експресія як TLR4 ($47,6 \pm 9,5 \%$), так і TLR2 ($52,5 \pm 8,4 \%$) на макрофагах ВП, епітеліоцитах і клітинах строми з їх співвідношенні $0,93 \pm 0,16$.

В III групі хворих експресія TLR2 ($58,7 \pm 5,7 \%$) визначена на епітелії СОШ і поверхневих залоз, а у більш глибоких шарах – на макрофагах і лімфоїдних клітинах. Ступінь експресії TLR4 ($35,2 \pm 4,3 \%$) був значно меншим і виявлявся на покривному епітелії і клітинах поверхневих залоз при співвідношенні TLR4 / TLR2, як $0,60 \pm 0,06$.

Отже, у підлітків з ХГД на тлі ХК ТТ був значний рівень експресії TLR2 ($52,5 \pm 8,4 \%$ у II групі і максимальний ($58,7 \pm 5,7 \%$) у III групі), який є розпізнавальним рецептором для зимозану кандид, що підтверджує їх етіопатогенетичну роль у розвитку ХГД.

В IV групі активність TLR2 виявлена в парієтальних клітинах, а на макрофагах ВП – мінімальна експресія і TLR2, і TLR4. Тобто, у підлітків з ХГД без інфікування Н.р. і кандидами, експресія TLR4 ($24,8 \pm 3,4 \%$) і TLR2 ($23,2 \pm 2,6 \%$) є незначною, що може бути маркером відсутності інфікування.

Отже, найбільша експресія TLR2 була у хворих III групи, які мали ХГД, що перебігав на тлі ХК ТТ, в той час, як у пацієнтів I групи, інфікованих Н.р. була вища активність TLR4, що підтверджує роль кандид у формуванні ХГД.

Достатня експресія TLR2 і TLR4, окрім активації факторів вродженого імунітету, забезпечує формування механізмів набутого імунітету через антигенпрезентуючі клітини, до яких відносяться мононуклеарні фагоцити. Відповідно, після активації рецепторів, очікуваною є реакція макрофагів.

Як відомо, макрофаги є основними клітинами ІС, що мають високу

фагоцитарну здатність і бактерицидність, беруть участь в індукції гуморального і клітинного імунітету, здатні знищувати патогени й апоптозні клітини. При вивченні кількості макрофагів (CD68) в СОШ при різних варіантах ХГД, виявлено його різну інтенсивність і локалізацію.

Так, у I групі CD68 ($2,2 \pm 0,1 \%$) переважали на ВП, незважаючи на наявність патологічних змін в покривно-ямковому епітелії і залозах. У II групі – навколо утвореного лімфоїдного фолікула у ВП ($2,06 \pm 0,1 \%$). В III групі – у поверхневих відділах СОШ ($1,9 \pm 0,1 \%$), а у IV групі – незначна кількість макрофагів CD68 ($0,69 \pm 0,2 \%$) була рівномірно розташована у товщі ВП.

Таким чином, CD68, як маркер макрофагів – тканинних фагоцитів, присутній у безпосередньому осередку запального процесу, локалізація якого пов'язана переважно з інфекційним фактором при ХГД.

Різний ступінь активності патологічного процесу обумовлений співвідношенням процесів апоптозу і проліферації епітелію, в основі яких є порушення клітинного оновлення і регенерації в СОШ та реалізує послідовність стадій від неатрофічного через ерозивний до атрофічного гастриту. Специфічним імуногістохімічним маркером проліферації тканини є антиген Ki-67 присутній у всі активні фази клітинного циклу, що дозволило достовірно вивчити проліферативну активність патологічного процесу в СОШ при ХГД і оцінити перспективу її нормальної регенеративної функції. На сьогодні є достатньо вивченим механізм прогресування морфологічних змін в СО при ХГД, асоційованому з Н.р. [59, 83, 212], порушення співвідношення процесів проліферації й апоптозу, про що свідчить зміна експресії молекул Ki-67, PCNA, Vcl-2 і Вах [109]. Відповідно висока експресія маркерів проліферації, як прояв їх участі в клітинному відновленні, виявляється при виразній інфільтрації СОШ лімфоцитами [59, 178]. Наші дані узгоджуються з результатами інших досліджень.

Так, в I групі пацієнтів за показником Ki-67 виявлена висока проліферативна активність у ВП ($9,3 \pm 2,7 \%$) і залозах ($9,8 \pm 3,3 \%$) при активації гіперпластичних процесів та присутності гіперплазії залоз легкого

ступеню, що свідчить про значну регенеративну здатність у даній зоні патологічного процесу.

В II групі – морфологічне підтвердження гіперпластичних змін залоз та деструкції СОШ супроводжуються високим рівнем Ki-67 ($11,8 \pm 2,4$) в реактивних центрах епітелію залоз на тлі великої кількості кандид в їх просвіті. Відповідність вираженості проліферативних ендоскопічних змін (поліпи) і морфологічних (ослизнення залоз) свідчить про високий ризик патологічної регенерації СОШ та вірогідності подальшого рецидивування ХГД за наявності грибів роду Кандида.

Особливістю СОШ хворих III групи була інфільтрація ВП й епітелію мононуклеарними елементами із запальним інфільтратом дифузного типу без лімфоїдних фолікулів, проникненням лімфоцитів і еозинофілів в окремі залози, гіперплазією залоз у більш глибоких шарах СОШ та мукоїдизацією поверхневих залоз, як ознак патологічних проліферативних змін на фоні значної кількості кандид в їх просвіті. Вище вказане супроводжується високим рівнем Ki-67 ($11,2 \pm 2,5$) в поверхневих і більш глибоко розташованих залоз із перспективою розвитку їх атрофії та ризиком розвитку гіпоацидності.

В IV групі підлітків інфільтрація ВП представлена поодинокими макрофагами і лімфоїдними клітинами, що підтверджує наявність хронічного запального процесу. Однак у ВП СОШ відсутні лімфоїдні скупчення, лімфоїдні фолікули, плазмоцити, еозинофіли, ознаки проникнення запальних клітин в залози, а також не виявлені ознаки гіперплазії та мукоїдизації поверхнево розташованих залоз СО, що відповідає I ступеню активності запалення (80,0 %) із вогнищевою гіперпластичною проліферацією в межах епітелію СОШ і свідчить про велику вірогідність нормальної регенерації СОШ без прогресування і рецидивування патологічного процесу в СОШ і ДПК. Відповідно і маркер проліферації Ki-67 був низький і складав $0,73 \pm 0,6$ проліферованих пофарбованих клітин, що відповідає відсутності інфікування і високих ступенів запального процесу.

Отже, отримані результати дали можливість уточнити особливості

уражень СОШ і ДПК, ступінь активності запалення та підтвердили роль патогенів, тропних до СО ТТ у формуванні більш значимих патологічних змін у підлітків із ХГД, зокрема, формування гіпоацидності шлунку.

Так, в I групі зниження секреторної функції шлунку виявлено у 31,3 % підлітків з ерозивними змінами органу, а при неструктуривній формі ХГД – у 16,7 % ($p > 0,05$). В той же час у II групі гіпоацидність виявлена при неструктуривних змінах СОШ (52,6 %) ($p < 0,05$). В III групі неструктуривні зміни супроводжуються зниженням КУФ у 33,9 % пацієнтів, а структуривні – 27,3 %. В IV групі – гіпоацидність була у 25,0 % пацієнтів.

Отже, частота гіпоацидності шлунку у підлітків із ХГД залежить від наявності інфекційного фактору і характеру змін органу.

Отримані результати підтверджують патогенетичну роль кандид у формуванні та більш тяжкому перебігу ХГД у підлітків як при моно-, так і асоційованому інфікуванні. Гіпоацидність притаманна для підлітків із ознаками ХК, що підтверджує вплив кандид на залозистий апарат. Вказане необхідно враховувати при створенні програми диференційованого лікування з метою досягнення стійкої ремісії ХГД, ерадикації інфекційних агентів, адекватної репарації та відновлення антиінфекційної резистентності СО ТТ.

На III етапі дослідження підлітки із ХГД, асоційованими з мікроорганізмами, тропними до СО ТТ ($n = 132$) були розподілені на наступні лікувальні групи: I-л1 ($n = 11$), II-л1 ($n = 16$) та III-л1 ($n = 40$), хворі, які отримували тільки базисну терапію відповідно до Наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р., а також та I-л2 групу ($n = 11$), які отримували удосконалене лікування з включенням ад'ювантного середника *Bacillus clausi* (спороутворюючі пробіотичні бактерії з антихелікобактерною активністю, рекомендовані до використання Всесвітньою гастроентерологічною організацією в 2011 році, рівень доказовості IA); II-л2 ($n = 16$) та III-л2 ($n = 38$), яким у базисне лікування включали *Saccharomyces boulardii* (лікувальні дріжджі з високою антагоністичною активністю у відношенні *H.p.* і кандид).

Близьким родичам хворих рекомендували обстеження на Н.р. і кандидоз для виявлення та санації внутрішньосімейного осередку інфікування.

Діагностику ерадикації Н.р. та кандид проводили через 4-5 тижнів після закінчення базисної та удосконаленої терапії.

За даними морфологічних досліджень ерадикація Н.р. при ХГД, асоційованому із Н.р. досягнута у 77,8 % пацієнтів І-л1 групи та у 87,5 % в І-л2 групі; у 72,7 % та 92,9 % в ІІ-л1 і ІІ-л2 групах. За даними ПЛР ерадикація Н.р. досягнута у 75,0 %; 87,5 %; 72,7 %; 83,3 % хворих відповідно групового розподілу. Вказане, скоріш за все, пов'язане зі здатністю пробіотиків синтезувати інгібуючі метаболіти, що пригнічують адгезивні властивості Н.р. і відповідає літературним даним [170, 184, 213]. Також, на сьогодні багаточисельними дослідженнями доказана антагоністична роль пробіотичних бактерій *Bacillus clausi* по відношенню до Н.р. як *in vitro*, так і *in vivo* [184], а також *Saccharomyces boulardii* (до Н.р. і грибів роду Кандида), що дозволяє збільшити рівень ерадикації збудників зі зниженням частоти побічних ефектів терапії [72, 198, 205, 215].

Частота виявлення грибів роду *Candida* у підлітків після лікування становила в ІІ-л1 та ІІ-л2 групах – 91,6 % і 16,7 %, а в ІІІ-л1 і ІІІ-л2 групах – у 86,7 % і 15,4 % пацієнтів відповідно, що підтверджує протикандидозні потенції *Saccharomyces boulardii*.

Елімінація грибів роду *Candida* після проведеного удосконаленого лікування з включення пробіотика із антифунгальною властивістю у ІІ-2л групі становила $83,9 \pm 0,9$ %, у ІІІ-2л групі у $83,9 \pm 0,9$ %.

Отримані дані свідчать про достатню ефективність ерадикаційної терапії Н.р. у підлітків І-л2 і ІІ-л2 груп і достатній рівень елімінації грибів роду *Candida* у пацієнтів ІІ-л2 і ІІІ-л2 груп.

У хворих ІІ-л1 групи на фоні проведення лише базисної терапії спостерігається найнижчий рівень ерадикації Н.р., що потребує призначення її повторного курсу, а також зберігається високий рівень обсіменіння СО ТТ

кандидами. Отже, застосування тільки протихелікобактерної терапії у підлітків із асоційованим інфікуванням є недостатнім.

Відомо, що проведення антибактеріального лікування зменшує антифунгальний захист СО ТТ хворого. Кандиди, в свою чергу, здатні знижувати чутливість *N.p.* до антибіотиків із формуванням антибіотикорезистентності [18, 19, 20, 21]. У підлітків, які отримували удосконалену терапію ХГД з включенням пробіотика, виявлена не тільки достовірно більша ефективність антихелікобактерної терапії, а й антифунгального захисту. Рівень ерадикації *N.p.* становив в І-л1 групі – 76,4 %; в І-л2 – 87,5 % ($p < 0,05$); в ІІ-л1 групі – 72,7 %; в ІІ-л2 – 88,1 % ($p < 0,05$). Кандиди виявлені після лікування у $91,9 \pm 0,49$ % пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (ІІ-л1 група), а при додатковому включенні пробіотика (ІІ-л2 група) – $16,05 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$). Така ж тенденція мала місце в у хворих ІІІ-л1 групи вона – $88,5 \pm 2,6$ % в ІІІ-л1 групі та $16,0 \pm 0,9$ % в ІІІ-л2 групі ($p < 0,05$), що підтверджує високу антифунгальну ефективність удосконаленої терапії.

Аналіз даних ендоскопічного дослідження хворих на ХГД після проведеного лікування, виявив достовірно зменшення деструктивних уражень СОШ і ДПК у хворих всіх груп: І-л1 (з 39,5 % до 18,2 % ($p < 0,05$), в ІІ-л1 групі (з 39,5 % до 6,25 % відповідно ($p < 0,05$)). У хворих ІІ-л2, ІІІ-л1 та ІІІ-л2 груп ерозії після лікування не були виявлені взагалі. В групах, де пацієнти отримували оптимізоване лікування з включенням пробіотика, зменшувалась також і активність запального процесу: в І групі на 45,5 %; в ІІ групі на 31,3 %; в ІІІ групі на 58,0 %.

Відомо, що мікроорганізми, з підтвердженою пробіотичною активністю, мають здатність посилювати місцевий імунітет шляхом регулювання експресії відповідних генів, активації макрофагів і модулювання співвідношення про- та протизапальних цитокінів [211]. Гіпертрофічні й атрофічні зміни СОШ до лікування становили 38,6 %, а після проведення оптимізованого лікування з включенням ад'ювантного середника – у ІІ-л2 групі 12,5 % та у ІІІ-л2 групі –

13,2 % ($p < 0,05$). Кількість пацієнтів з гіпертрофічними змінами в СОШ достовірно зменшилась в II-л2 і III-л2 групах і становила 6,3 % і 10,5 % відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, при використанні удосконаленої терапії відзначається більш позитивна динаміка ендоскопічних змін СОШ, що підтверджує стан ремісії у пацієнтів I-л2, II-л2, III-л2 порівняно з хворими, які отримували тільки базисну терапію. Однак, ендоскопічні ознаки ХГД зберігались, що обґрунтовує необхідність продовження курсу пробіотиків після завершення ерадикаційної терапії для попередження рецидивів захворювання.

На сьогодні не викликає сумніву, що при ХГД СОШ і ДПК втрачає характерні морфометричні і функціональні ознаки за рахунок руйнування епітеліоцитів з переважанням молодих і функціонально незрілих клітин. Вказане підтверджується показниками висоти епітелію, яка у пацієнтів, що отримували удосконалену нами терапію досягла значення норми ($30,1 \pm 0,4$ мкм), що свідчить про її хорошу репаративну ефективність. Отримані нами дані узгоджуються з літературними [106].

При Н.р.-асоційованому ХГД висота епітелію у пацієнтів обох лікувальних груп досягла значення норми. Однак у I-л2 групі було покращення морфометричної характеристики епітелію після лікування ($33,0 \pm 0,2$ мкм проти $31,9 \pm 0,3$ мкм в I-л1 групі). Вказане свідчить про доцільність включення пробіотичних бактерій *Bacillus clausii* в комплексне лікування ХГД. Що стосується товщина слизу, як ознаки зрілості епітелію, то в обох лікувальних групах достовірної різниці з показником до лікування не виявлено. У пацієнтів з Н.р.-асоційованим ХГД товщина слизу в I-л1 групі становила $129,9 \pm 0,2$ мкм, а в I-л2 групі – $130,9 \pm 0,3$ мкм, що було достовірно менше від показника норми ($149,0 \pm 6,6$ мкм) [106] ($p < 0,05$). Вказане свідчить про недостатній ступінь слизоутворюючої функції регенованого епітелію, незважаючи на відновлення його морфометричних показників. Вищенаведене обґрунтовує необхідність продовження лікування для ефективного відновлення не лише морфологічних

параметрів епітелію, а й функціональної зрілості молодих і функціонально незрілих клітин.

Після удосконаленого лікування дещо покращились морфометричні характеристики епітелію в II-л2 ($32,9 \pm 0,2$ мкм) і в III-л2 групі ($32,9 \pm 0,2$ мкм) проти $28,8 \pm 0,4$ мкм і $29,0 \pm 0,2$ до лікування ($p > 0,05$). При цьому, на сьогодні доказано [65], що кандиди мають здатність ініціювати синтез муцинів епітеліоцитами при більш глибокому проникненні у СО ТТ. В той же час, при ХГД у підлітків з ХК ТТ виявлено деградацію муцинового шару, що порушує захисні властивості СО та підтверджує негативний вплив кандид. При застосуванні удосконаленого лікування товщина слизу в II-2л і III-2л досягла фізіологічних значень ($149,0 \pm 6,6$ мкм) [106], що свідчить про відновлення слизоутворення, як показника функціональної активності епітелію. У пацієнтів, які отримували базисну терапію, товщина слизу в I-л1 становила лише $129,9 \pm 0,2$ мкм, в II-л1 – $133,9 \pm 0,7$ мкм, в III-л1 – $131,9 \pm 0,3$ мкм, що було достовірно меншим, ніж показник норми ($p > 0,05$). Вказане свідчить про недостатній ступінь відновлення функціональної активності епітелію СОШ та обумовлює необхідність продовження лікування.

Аналіз імуногістохімічної характеристики молекулярних механізмів неспецифічного захисту СОШ та їх впливу на ступінь запалення після проведено базисної терапії показав, що в обох лікувальних групах хворих з Н.р.-асоційованим ХГД, рівень експресії TLR2 і TLR4 та маркеру макрофагів CD-68 має достовірну позитивну динаміку. Однак, рівень маркеру проліферації Ki-67 був достовірно меншим в I-л2 групі ($2,9 \pm 0,4$ %) проти I-л1 ($7,3 \pm 0,9$ %) ($p < 0,05$), в той час як у хворих I-л1 групи показник достовірно не відрізнявся він показника до лікування ($9,5 \pm 3,0$ %) ($p > 0,05$).

Аналіз виразності і локалізації експресії TLR2 і TLR4 у підлітків виявив, що після лікування активність TLR2 на поверхневому епітелії достовірно була меншою у пацієнтів I-л2 групи ($10,2 \pm 2,5$ %) у порівнянні із I-л1 групою ($21,7 \pm 1,2$ %) ($p < 0,05$); на епітелії поверхневих залоз – $10,8 \pm 1,2$ % і $17,4 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$); на макрофагах ВП – $10,1 \pm 1,3$ % і $18,3 \pm 2,2$ % ($p < 0,05$). TLR4 на на

епітелії поверхневих залоз в І-л2 становив $16,3 \pm 2,2$ % проти І-л1 – $19,4 \pm 2,2$ % ($p > 0,05$), на макрофагах ВП – $8,9 \pm 2,2$ % проти $10,3 \pm 1,0$ % ($p > 0,05$). Рівень експресії TLR2 на ядрах парієтальних клітин достовірно переважав в І-л2 групі ($17,3 \pm 0,2$ %) проти І-л1 ($10,3 \pm 2,2$ %) ($p < 0,05$), а експресія TLR4 – була у І-л1 нижчою ($6,3 \pm 2,2$ %), ніж у І-л2 ($9,6 \pm 2,0$ %). Можливо їх ідентифікація в даній локалізації відповідає періоду морфологічної ремісії запалення за відсутності їх збудження PAMP патогену.

У хворих з асоційованим інфікуванням після лікування експресія TLR2 переважала в ІІ-л2 групі ($23,1 \pm 3,1$ %) проти ІІ-л1 ($33,6 \pm 2,1$ %) ($p < 0,05$). Рівень експресії TLR4 і маркеру макрофагів CD-68 мали достовірну позитивну динаміку у ІІ-л1 і ІІ-л2 групах без достовірної різниці між собою. В той же час рівень Ki-67 був достовірно меншим у хворих ІІ-л2 групи ($4,2 \pm 0,5$ %) у порівнянні із ІІ-л1 ($8,3 \pm 0,9$ %) ($p < 0,05$) проти показника до лікування – $11,8 \pm 2,4$ %.

Після лікування рівень за локалізацією експресії TLR2 на поверхневому епітелії зменшився у ІІ-л2 групі ($23,3 \pm 1,5$ %) порівняно із ІІ-л1 групою ($33,7 \pm 2,2$ %) ($p < 0,05$); на епітелії поверхневих залоз (за відсутності кандид у них) – $18,5 \pm 1,7$ % і $27,4 \pm 1,2$ % відповідно ($p < 0,05$); на макрофагах ВП – $13,1 \pm 1,8$ % та $18,3 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$). На лімфоцитах у хворих ІІ-л2 експресія TLR2 не була виявлена у порівнянні із ІІ-л1 ($10,3 \pm 1,5$ %). Та ж сама тенденція мала місце і в лімфоїдних фолікулах – у хворих ІІ-л2 групи експресія TLR2 не була виявлена у порівнянні із ІІ-л1 групою ($22,3 \pm 1,5$ %). Активність TLR4 на поверхневому епітелії переважала у ІІ-л2 групі склала $17,3 \pm 1,5$ % порівняно з ІІ-л1 групою ($18,6 \pm 1,5$ %) ($p > 0,05$); на епітелії поверхневих залоз – $16,3 \pm 2,2$ % і $19,4 \pm 2,2$ % ($p > 0,05$); на макрофагах ВП – $8,9 \pm 2,2$ % та $10,3 \pm 1,0$ % ($p > 0,05$). При цьому, на лімфоцитах ВП і у лімфоїдних фолікулах у хворих ІІ-л2 групи, експресія TLR4 не була виявлена взагалі у порівнянні із ІІ-л1 групою ($12,3 \pm 1,5$ % і $10,2 \pm 0,5$ % відповідно). У порівнянні із групою до лікування, виявлено експресію TLR4 на ядрах парієтальних клітин у хворих ІІ-л1 ($7,3 \pm 3,0$ %) і ІІ-л2 групи ($16,6 \pm 1,0$ %) ($p < 0,05$), аналогічно рівень експресії TLR2

на ядрах парієтальних клітин достовірно був вищим в II-л2 групі ($12,3 \pm 2,2 \%$) проти II-л1 ($5,3 \pm 2,0 \%$) ($p < 0,05$).

В підлітків з ХК ТТ після лікування рівень експресії TLR2 переважав у III-л2 групі ($25,2 \pm 4,2 \%$) проти $43,9 \pm 2,2 \%$ в III-л1 групі ($p < 0,05$). Рівні експресії TLR4 мали достовірну позитивну динаміку в III-л1 і III-л2, однак без достовірної різниці між собою. Показник маркеру макрофагів (CD-68) переважав також в III-л2 групі ($0,90 \pm 0,10 \%$), проти $1,38 \pm 0,1 \%$ в III-л1 групі ($p < 0,05$). Це стосувалось і маркеру проліферації (Ki-67) – в III-л2 групі $3,2 \pm 2,5$ проти показника до лікування ($11,2 \pm 2,5 \%$) ($p < 0,05$).

За локалізацією після лікування у пацієнтів з ХГД та ХК ТТ активність TLR2 на поверхневому епітелії переважала в III-л2 групі ($26,3 \pm 0,9 \%$) проти $43,8 \pm 2,2 \%$ в III-л1 групі ($p < 0,05$); на епітелії поверхневих залоз – в III-л2 групі вона становила $19,9 \pm 1,9 \%$ порівняно з III-л1 групою ($37,4 \pm 1,2 \%$) ($p < 0,05$); на макрофагах ВП – $16,1 \pm 1,0 \%$ та $17,3 \pm 1,5 \%$ відповідно ($p > 0,05$). На лімфоцитах у хворих III-л2 групи експресія TLR2 не була виявлена взагалі, в той час, як в III-л1 групі вона становила $12,6 \pm 1,2 \%$. На еозинофілах у пацієнтів III-л2 групи експресія TLR2 не була виявлена, в той час, як у хворих II-л1 групи вона становила $28,2 \pm 2,5 \%$. Рівень експресії TLR4 на поверхневому епітелії був більшим у хворих III-л2 групи ($12,3 \pm 0,7 \%$) порівняно із III-л1 групою ($22,1 \pm 1,3 \%$) ($p < 0,05$); на епітелії поверхневих залоз – в III-л2 групі ($17,3 \pm 1,0 \%$) проти III-л1 групи ($24,9 \pm 1,9 \%$) ($p < 0,05$). При цьому, у порівнянні із групою до лікування виявлено експресію TLR4 на ядрах парієтальних клітин у підлітків III-л1 ($11,3 \pm 1,0 \%$) і III-л2 групи ($22,0 \pm 1,3 \%$) ($p < 0,05$), аналогічно рівень експресії TLR2 виявлений на ядрах парієтальних клітин із достовірним переважанням в III-л2 групі ($21,3 \pm 2,2 \%$) проти III-л1 ($13,7 \pm 1,0 \%$) ($p < 0,02$).

Після проведеного курсу базисного лікування достовірно зменшився рівень експресії TLR2 в I-л1, II-л1, III-л1. При інфікуванні Н.р. достовірної різниці по рівнях експресії TLR2 в I-л1 і I-л2 не було, однак при застосуванні удосконаленого лікування рівень ерадикації Н.р. був достовірно більший.

При асоційованому інфікуванні *H.p.* і кандидами ефективність удосконаленої нами терапії з включенням *Saccharomyces boulardii* була достовірно більшою з достатнім рівнем ерадикації *H.p.* та елімінації грибів роду *Candida*, зменшенням активності запалення, ендоскопічних і морфологічних змін та станом репаративних процесів СО гастродуоденальної зони.

Застосування удосконаленої терапії супроводжувалось достовірним зменшення рівня експресії TLR2 у пацієнтів III-л2 порівняно з III-л1 групи та досягнення достатнього рівня елімінації кандид.

На сьогодні отримані дані, які підтвердили, що при посиленні апоптозу епітеліальних клітин СОШ, здійснюється індукція проліферативної активності її епітеліоцитів в осередках запалення. Висока активність запального процесу відповідає високому рівню експресії маркера проліферації Ki-67. Показник імуногістохімічного маркера проліферації Ki-67, як одного із критеріїв молекулярних механізмів репаративних процесів СОШ після базисного лікування у підлітків I-л1, II-л1, III-л1 груп був достовірно меншим, ніж у I-л2, II-л2, III-л2 групах. Вказане свідчить про більшу ефективність удосконаленої терапії з включенням відповідного пробіотика, порівняно з базисним лікуванням.

Вище зазначене стосується і результатів імуногістохімічного дослідження рівню CD-68, як специфічного маркера макрофагів і запального процесу. Зниження рівню CD-68 відповідає зменшенню активності запалення, експресії TLR2 і TLR4 на фоні зростання відсотку ерадикації *H.p.* та елімінації кандид і підтверджує роль інфекційного фактору у розвитку ХГД. Наші результати узгоджуються з літературними даними щодо ролі макрофагів при хронічних Gag A (+) *H.p.*-асоційованих гастритах [14], при яких відмічалось значне збільшення рівню CD68 в межах епітелію, безпосередньо під ним і у найбільш пошкоджених ділянках СОШ.

При наявності ХК ТТ достовірно зниження рівню експресії TLR2 спостерігалось у хворих, які отримували удосконалену терапію з включенням *Saccharomyces boulardii*, що супроводжувалось більшим процентом елімінації кандид і підтверджувало її ефективність.

Бальна оцінка клінічних синдромів та симптомів в динаміці ХГД свідчить про їх більш значний регрес після удосконаленого лікування. Так, за інтегральним коефіцієнтом клінічної ефективності терапії, з включенням ад'ювантного середника *Bacillus clausii* у І-л2 групі вона була в 1,55 разів ефективнішою за базисну, у II-л2 і III-л2 групах, де застосовувались *Saccaromyces boulardii* – відповідно у 1,69 1,83 рази.

Отже, за результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних даних, результатів ендоскопічного та гістологічного досліджень, характеристики активності запалення, репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4 та показників ерадикації збудників, можна зробити висновок про більш значну ефективність удосконаленого лікування ХГД у підлітків при включенні ад'ювантних середників.

ВИСНОВКИ

1. На підставі ретроспективного та проспективного вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом травного тракту та їх поєднанням, визначення факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони та з'ясування молекулярних механізмів впливу інфекційних чинників на запалення та її репаративні процеси, удосконалено прогнозування і патогенетично обґрунтовані диференційовані підходи до лікування захворювання.

2. Ретроспективний аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей за десятирічний період виявив: збільшення в 3,8 разів його частоти у підлітків, в 1,9 разів – гіпоацидності та деструктивних форм захворювання в підлітковому віці при тривалості до 3 років – з 12,5 % до 35,9 %, більше 5 років – з 12,5 % до 26,4 %.

3. З'ясовані статистично значимі комбінації факторів ризику формування множинних ерозій СОШ і ДПК у підлітків із ХГД (інфікованість Н.р. і кандидами, обтяжена спадковість по хронічній патології гастродуоденальної зони, патологічний перебіг вагітності і кандидоз СО під час вагітності у матері, пневмонія більше 2 разів за життя дитини, хронічна ЛОР-патологія, більше 10 курсів антибактеріальної терапії в анамнезі, залізодефіцитна анемія за останні 3 роки, вегетативна дисфункція, множинний карієс зубів) та гіпоацидності шлунку (тривалість захворювання більше 5 років; інфікованість Н.р. і кандидами, обтяженість сімейної спадковості по онкологічній патології гастродуоденальної зони та цукровому діабету, порушення толерантності до глюкози, кандидоз СО під час вагітності у матері і у дитини на першому році життя, мала / велика маса тіла при народженні, тиреоїдит, вегетативна дисфункція, харчова алергія) та розроблені прогностичні математичні моделі, ефективність яких складає за чутливістю 92,4 % і 90,0 % та специфічністю 80,3 % і 79,0 % відповідно.

4.Ендоскопічними особливостями ХГД у підлітків є: розповсюджені ерозивні зміни СОШ і ДПК за наявності хелікобактерізу, асоціації Н.р. і кандид та ХК ТТ у 87,5 %, 100,0 % і 95,5 % хворих відповідно. Збільшення тривалості ХГД при ХК ТТ супроводжується достовірним зростанням частоти множинних ерозій СОШ і ДПК з 3,8 % до 15,4 %, гіперпластичних змін з 1,3 % до 32,1 при III і II ступенях активності запалення у 93,3 % пацієнтів. Вогнищева атрофія і поліпи СОШ виявлені у 11,8 % і 10,0 % хворих II – III груп за наявності ХК ТТ.

5.Морфологічними особливостями ХГД у підлітків за наявності хелікобактерізу є набряк і виразна дифузна інфільтрація ВП лімфоцитами, макрофагами і ПЯЛ; формування лімфоїдних фолікулів; зміни в поверхневих залозах, їх гіперплазія і мукоїдизація з великою кількістю кандид в їх просвіті при поєднаному інфікуванні; при ХК ТТ – дифузна інфільтрація ВП еозинофілами, інфільтрація і гіперплазія поверхневих і глибоких залоз з великою кількістю кандид в їх просвіті; за відсутності інфекційного фактору – недифузна інфільтрація ВП поодинокими CD68 з мінімальним ступенем запалення без змін у залозах.

6.Особливостями процесів репарації СОШ у підлітків з ХГД є: активність маркера макрофагів CD68 у ВП в місці її дифузної інфільтрації при Н.р-інфікуванні; при асоційованому інфікуванні – у лімфоїдних фолікулах; при ХК ТТ – в поверхневому епітелії та дифузних інфільтратах ВП; за відсутності інфікування – в поодиноких клітинах ВП. Активність маркеру проліферації Ki-67 виявлено у поверхневих залозах і ВП в місці дифузної інфільтрації у пацієнтів I групи; у II групі – в лімфоїдних фолікулах і поверхневих залозах; у III групі – у місці дифузної інфільтрації ВП, поверхневих і глибоких залозах, у IV групі – в клітинах поверхневого епітелію.

7.При Н.р.-асоційованому ХГД у підлітків виявлено експресію TLR4 на епітелії поверхневих залоз ($49,4 \pm 6,0$ %), на макрофагах ВП ($51,7 \pm 2,8$ %) і TLR2 поверхневому епітелії ($42,4 \pm 3,0$ %), епітелії поверхневих залоз ($25,4 \pm 6,0$ %), макрофагах ВП ($21,3 \pm 1,0$ %); при поєднаному інфікуванні – експресія TLR4 на поверхневому епітелії ($46,2 \pm 3,2$ %), епітелії поверхневих залоз ($48,8 \pm$

1,8 %), у ВП на макрофагах ($46,3 \pm 2,0$ %) і лімфоцитах ($46,8 \pm 4,2$ %), на лімфоїдних фолікулах ($47,4 \pm 4,2$ %). Експресія TLR2 визначена на поверхневому епітелії ($52,7 \pm 2,9$ %), епітелії поверхневих залоз ($51,3 \pm 6,0$ %), на макрофагах ($50,2 \pm 3,2$ %) і лімфоцитах ($52,3 \pm 1,8$ %) ВП, на лімфоїдних фолікулах ($54,6 \pm 2,0$ %); за наявності ХК ТТ – експресія TLR4 на поверхневому епітелії ($35,2 \pm 2,0$ %) і епітелії поверхневих залоз ($34,8 \pm 2,6$ %), а активність TLR2 – на поверхневому епітелії ($57,4 \pm 2,2$ %), епітелії поверхневих залоз ($56,4 \pm 2,0$ %), у ВП на макрофагах ($18,9 \pm 4,0$ %), лімфоцитах ($21,5 \pm 1,6$ %) та еозинофілах ($31,4 \pm 1,6$ %); за відсутності інфікування – мінімальна експресія TLR4 і TLR2 на макрофагах ВП ($20,4 \pm 3,0$ % і $16,7 \pm 2,0$ %) та в ядрах парієнтальних клітин ($21,6 \pm 2,0$ % і $25,8 \pm 1,8$ %).

8. Науково обґрунтована, розроблена та апробована програма комплексної диференційованої терапії підлітків з ХГД з включенням пробіотичних спороутворюючих антибіотикорезистентних штамів *Bacillus clausii* при хелікобактеріозі, а за наявності асоційованого інфікування Н.р. і кандидами та при ХК ТТ – лікувальних дріжджів *Sacharomyces boulardii*. За результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних даних, ендоскопічної та гістологічної характеристики активності запалення, репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4 та показників ерадикації збудників її клінічна ефективність була ефективнішою за базисну терапію на 55 %, 69 % і 83 % відповідно групового розподілу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для впровадження в практику охорони здоров'я рекомендується:

1. Для прогнозування розвитку множинних ерозій гастродуоденальної зони (табл.1.) і гіпоацидності шлунку (табл.2.) у підлітків із ХГД розроблена математична модель, що включає сумарну оцінку коефіцієнтів з урахуванням їх наявності (+) чи відсутності (-) з використанням наступної формули:

$$\Sigma ПК = ПК1 + ПК2 + \dots ПКn.$$

$$\Sigma ПК = 5,2 + 5,8 - 1,2 + 2,6 - 5,7 \dots$$

При сумі коефіцієнтів “від + 4 до + 12” чи “більше + 12” – прогнозується відповідно підвищений або високий ризик виникнення множинних ерозивних уражень СОШ і ДПК чи гіпоацидності шлунку при ХГД у підлітків, що потребує диференційованого лікування і профілактичних заходів. Доцільним є першочергова оцінка ФР з вищими коефіцієнтами інформативності.

Застосування математичних моделей на первинній ланці надання медичної допомоги дозволяє проводити активне виявлення групи ризику виникнення гіпоацидності шлунку чи множинних ерозивних уражень СОШ і ДПК при ХГД у підлітків з їх подальшим обстеження і лікуванням для попередження рецидивів захворювання і запобіганню розвитку ускладнень.

Таблиця 1.

Прогностичні коефіцієнти розвитку множинних ерозивних уражень СОШ і ДПК при ХГД у підлітків

Ознака		Показники і значення	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Коефіцієнт інформативності (КІ)
1.	наявність Н.р.	Так	5,2	1,4
		Ні	-2,6	
2.	ХК ТТ	Так	5,8	0,9
		Ні	-1,4	
4.	обтяжена спадковість по ВХ	Так	2,6	0,4
		Ні	-1,4	
5.	обтяжена спадковість по онкопатології ТТ	Так	4,9	2,9
		Ні	-5,7	
6.	загроза переривання вагітності	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,4	
7.	кандидоз СО під час вагітності	Так	2,6	0,4
		Ні	-1,3	

продовження табл. 1

1	2	3	4	5
8.	пологи у матері	2 і більше	2,5	0,4
		Перші	-1,2	
9.	гострий бронхіт більше 2 разів на рік за останні 3 роки	Так	3,0	0,4
		Ні	-1,1	
10.	пневмонія більше 2 разів за життя	Так	3,6	1,0
		Ні	-2,5	
11.	хронічний тонзиліт, риносинусит	Так	3,7	0,5
		Ні	-1,2	
12.	антибактеріальна терапія (більше 10 разів за життя)	Так	3,2	0,4
		Ні	-1,2	
13.	анемія	Так	4,3	2,0
		Ні	-4,3	
14.	сколіоз, кіфоз	Так	2,2	0,4
		Ні	-1,6	
15.	вегетативна дисфункція	Так	2,9	0,5
		Ні	-1,5	
16.	вітряна віспа	Так	2,8	0,4
		Ні	-1,1	
17.	множинний карієс зубів	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,2	

Таблиця 2

Прогностичні коефіцієнти розвитку гіпоацидності шлунку при ХГД у підлітків

Ознака		Показники і значення	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Коефіцієнт інформативності (КІ)
1.	гіперпластичні зміни СОШ і ДПК	Так	2,4	0,3
		Ні	-1,1	
2.	ерозивний гастрит	Так	6,8	0,6
		Ні	-0,7	
3.	ерозивний дуоденіт	Так	4,5	0,4
		Ні	-0,8	
4.	множинні ерозії	Так	3,7	0,5
		Ні	-1,1	
5.	недеструктивні зміни	Так	3,7	0,4
		Ні	-1,0	
6.	наявність Н.р.	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,3	
7.	ХК ТТ	Так	1,2	0,4
		Ні	-3,1	
8.	обтяжена спадковість по онкопатології ТТ	Так	6,4	0,1
		Ні	-0,2	
9.	обтяжена спадковість по цукровому діабету	Так	5,5	0,4
		Ні	-0,7	
10.	кандидоз під час вагітності у матері	Так	4,5	0,7
		Ні	-1,3	
11.	маса тіла при народженні	мала / велика	4,4	0,2
		Норма	-0,5	

продовження табл. 2

1	2	3	4	5
12.	кандидоз у дитини на першому році життя	Так	4,5	0,5
		Ні	-0,9	
13.	пневмонія більше 2 раз за життя	Так	7,2	0,7
		Ні	-0,9	
14.	хронічний тиреоїдит	Так	6,6	1,4
		Ні	-2,5	
15.	порушення толерантності до глюкози	Так	2,9	1,4
		Ні	-2,5	
16.	вегетативна дисфункція	Так	3,8	0,6
		Ні	-1,3	
17.	харчова алергія	Так	2,8	0,5
		Ні	-1,5	

2. При обстеженні хворих на ХГД доцільно включити цитологічне дослідження елементів ураження СОПР для верифікації хронічного кандидозу.

3. Для впровадження в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів запропоновано оптимізовані програми лікування підлітків із ХГД:

- при Н.р.-асоційованому ХГД у підлітків для покращення ерадикаційної ефективності в базисну терапію захворювання включають пробіотичні бактерії *Bacillus clausii* по 1 флакону 2 рази на день протягом 14 днів;

- за наявності хронічного кандидозу ТТ в асоціації з Н.р. та без неї до базисної терапії включають пробіотик із антифунгальною активністю *Sacharomyces boulardii* по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів.

- при наявності у пацієнта з ХГД хелікобактеріозу / хронічного кандидозу ТТ, рекомендувати членам сім'ї обстеження та санацію вогнища інфікування.

4. Повторне призначення пробіотичних препаратів рекомендоване підліткам із ХГД протягом 14 днів два рази на рік з метою противорецидивного лікування для підтримання антиінфекційної резистентності організму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров АЕ, Герасименко ОН. Эффективность эрадикации *helicobacter pylori* при сочетанном применении антибактериальной и пробиотической терапии у детей с хроническим гастродуоденитом. Современная педиатрия. 2014; 58 (2): 90 – 4.
2. Абатуров ОЄ, Герасименко ОМ. Роль TLR4, NLRC1/NOD1 та NF-κB у розвитку запалення слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції у дітей. Здоровье ребенка. 2014; 54 (3): 74 – 9.
3. Абатуров АЄ, Герасименко ОН, Завгородня НЮ. Клініко-імінологічні аспекти про біотичної терапії хронічних НР-асоційованих гастритів у дітей. Современная педиатрия. 2014; (5): 119 – 27.
4. Абатуров АЄ, Шпонька ІС, Завгородня НЮ, Пославська ОВ. Локальний імунний гомеостаз слизової оболонки шлунка при хронічних GagA-позитивних НР-асоційованих гастритах у дітей. Здоровье ребенка. 2012; (4): 19 – 24.
5. Абатуров АЕ, Волосовец АП, Юлиш ЕИ. Рецепторные механизмы инициации воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях. Здоровье ребенка. 2012; 39 (4): 138 – 41.
6. Абатуров ОЄ, Герасименко ОМ. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції. Современная педиатрия. 2009; 28 (6): 141 – 6.
7. Абатуров ОЄ, Герасименко ОМ. Особливості експресії TLR4 та TLR–аксесуарних молекул у дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт. Современная педиатрия. 2011; 37 (3): 100 – 3.
8. Акимова ВП, Краснов МВ, Кузмичев ЮГ. Особенности полиморбидности у подростков с кислотозависимыми заболеваниями. Современные проблемы науки и образования. [Интернет] 2014 [цитовано 2014 Июнь 01]; (3). Доступно: <http://www.scienceeducation.ru/117-13737>.

9. Аккуратова ИС, Спивак ЕМ, Левит РМ, Гаврилова ЮА. Влияние инфекционных агентов на характер хронического воспаления слизистой оболочки желудка. Ярославский педагогический вестник. 2013; III(4): 215 – 6.
10. Андреева ИВ. Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015; 113 (12): 34 – 41.
11. Антипкин ЮГ. Педиатрия в Украине – стратегические направления сегодня и завтра. Здоровья Украины. 2014; (1): 48–9.
12. Апенченко ЮС, Червинец ВМ, Иванова ИИ, Басалаева НВ, Беляева ЕА. Микробиоценоз верхних отделов пищеварительного тракта у детей с ГЭРБ и хроническим гастродуоденитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; (4): 40 – 3.
13. Аруин ЛИ. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 1 (1): 36 – 41.
14. Аруин ЛИ, Капуллер ЛЛ, Исаков ВА. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 496 с.
15. Аруин ЛИ, Кононов АВ, Мозговой СИ. Новая классификация хронического гастрита. Актуальные вопросы патологической анатомии. 2009; (1): 5 – 8.
16. Бабий ИЛ, Калашникова ЕА, Федчук ИН, Величко ВИ. К вопросу о терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей на современном этапе. Перинатол. и педиатрия. 2010; 41 (1): 132. –5.
17. Барсук АВ, Славинский АА. Особенности экспрессии CD-68 в тканевом воспалительном инфильтрате поджелудочной железы при остром панкреатите. Успехи современного естествознания. 2013; (2): 106.
18. Бекетова ГВ. Микробиом человека. *Vacillus clausii* в поддержании здоровья, профилактике и лечении заболеваний у детей. Педиатрия. Восточная Европа. 2016; (2): 122 – 130.

19. Бекетова ГВ. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I). Дитячий лікар. 2012; (6): 20 – 4.
20. Бекетова ГВ. Лікування хронічних гастродуоденітів у дітей і підлітків (частина II). Дитячий лікар. 2012; (8): 13 – 5.
21. Бекетова ГВ, Савичук НО. Кандидоз органів травлення у дітей і підлітків (клінічна лекція). Мистецтво лікування. 2009; 58 (2): 36 – 8.
22. Бекетова ГВ, Савичук НО, Савичук АВ. Особливості патогенезу гострого і рецидивуючого кандидозу рота в умовах експерименту (Частина 1). Педіатрія. Східна Європа. 2015; (3): 8 – 31.
23. Бекетова ГВ, Мозгова ГП, Бездетко НВ. Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей і підлітків: патогенетична сутність, інноваційні підходи до терапії. Погляд педіатра, психолога і клінічного фармаколога (клінічна лекція). Педіатрія. Східна Європа. 2018; (1): 94–108.
24. Белоусов ЮВ. Педіатрична гастроентерологія: навч. посіб. Харків: Факт; 2007. 373 с.
25. Белоусов ЮВ. Хронічний атрофічний гастрит у дітей. Здоров'я дитини. 2011; 32 (5): 18 – 20.
26. Белоусов ЮВ, Павленко НВ. Неінвазивна діагностика хеликобактерної інфекції у дітей шляхом якісного визначення антигенів *H. pylori* в калі (СІТО TEST *H. pylori* Ag). Дитячий лікар. 2010; 6 (4): 50 – 2.
27. Бельмер СВ. Перспективи дитячої гастроентерології. Перспективи медицини. Практика педіатра. 2013: 7–10.
28. Боброва ВІ. Пропедевтична гастроентерологія: патологія шлунку та дванадцятипалої кишки. Перинатологія і педіатрія. 2015; (1): 68 – 73.
29. Боброва ВІ. Хронічний гастродуоденіт у дітей. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики. К.: «Медексперт»; 2014. 112 с.

30. Боброва ВІ, Прощенко ЮІ. Морфологічні особливості слизової оболонки шлунка у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Сучасна педіатрія. 2015; 69 (5): 88-92.
31. Боброва ВІ, П'янкова ОВ, Надточій НІ, Вороніна СС, Замула ВВ. Особливості клінічного перебігу захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки у дітей при різних порушеннях шлункової секреції. Здоров'я ребенка. 2010; 25 (4): 32 – 4.
32. Борисенко МІ. Стан гепатобіліарної системи при хронічному гастродуоденіті у дітей та узагальнення багаторічного досвіду лікування поєднаної патології. Здоров'я України. 2013; (11): 44 – 5.
33. Бутова СА. Современные представления о кандидозе пищеварительного тракта. В: Успехи медицинской микологии. М.: Национальная академия микологии; 2006; 8(6). с.113 – 6.
34. Вольнец ГВ, Беляев ДЛ, Виноградова ТВ. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2007; (6): 33-9.
35. Гаджиева СВ, Мурадова СА, Гурбанов АИ. Ассоциация *Candida sp.* с *Helicobacter pylori* у больных с гастроинтестинальной патологией. Проблемы медицинской микологии. 2010; 12 (2): 74 – 5.
36. Гнатейко ОЗ, Лук'яненко НС. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища. Здоров'я ребенка. 2007; 9 (6): 82 – 7.
37. Гриневич ВБ, Успенский ЮП, Сас ЕИ. Клиническая эффективность пимафуцина в составе комплексной эрадикационной терапии язвенной болезни. Фарматека. 2003; (7): 17 – 9.
38. Губергриц НБ. Хронический гастрит: насколько это просто? Сучасна гастроентерологія. 2010; 53 (3): 58 – 69.
39. Губергриц НБ, Плотникова ЕЮ, Налетов СВ. Лямблиоз и его сочетание с хеликобактериозом: обзор литературы и собственные данные. Сучасна гастроентерологія. 2012; 65 (3): 55-62.

40. Давлеева БА. Современные аспекты патогенеза и лечения кандидоза полости рта. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014; (1): 179 – 82.
41. Дедов ИИ, Семичева ТВ, Петеркова ВА. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио; 2002. 232 с.
42. Денисов НЛ, Ивашкин ВТ, Лобзин ЮВ. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008;18 (6): 2–26.
43. Денисова МФ. Заболевания гастродуоденальной зоны у детей: время диктует нам новые задачи. ІНФОМЕДІА Здоров'я України мед. портал. 2015 Март 27.
44. Шабалова НП, редактор. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 736 с.
45. Дудникова ЭВ. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и методы их коррекции. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2006; (5): 28-31.
46. Дудникова ЭВ, Нестерова ЕВ. Роль половых стероидов в формировании кислотозависимых заболеваний у детей в начале полового созревания. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 20 (5): 105.
47. Дубенская ЛИ, Баженов СМ, Никонорова НМ, Дударева ТВ. Браш-цитология слизистой оболочки желудка: возможности и перспективы участия в оценке состояния микробиоценоза желудка. Математическая морфология. [Электронный математический и медико-биологический журнал] 2008; 7 (3). Доступно: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL.HTM>.
48. Дубенская ЛИ, Локтева МЭ, Баженов СМ. и др. Способ количественного учета мукозной флоры желудка в браш-препаратах. В: Мухиной ЮГ, Бельмера СВ, редактор. Актуальные проблемы абдоминальной

патологии у детей. Материалы Юбилейного 15 Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. М.; 2008. с. 195 – 6.

49. Еремин ОВ, Лепилин АВ, Козлова ИВ, Каргин ДВ. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009; 5 (3): 393 – 8.

50. Ермак СЮ, Ляликов СА, Зубрицкий МГ, Янулевич ТЭ. Иммунологические особенности хронических гастродуоденитов у детей в зависимости от этиологического фактора. Медицинские новости. 2014; (11): 76 – 81.

51. Зайцева НВ. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания. Пермь: Книжный формат; 2011. 489 с.

52. Зайцева НВ, Устинова ОЮ, Май ИВ, редактор. Экодетерминирование гастродуодениты у детей (эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика): учебно-методическое пособие. Пермь: ФГУН “Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения”; Роспотребнадзор; 2009. 323 с.

53. Зеленова ЕГ, Заславская МИ, Махрова ТВ. Кандиды: экология, морфофункциональные особенности и факторы патогенности. Государственная медицинская академия. Научно-практический медицинский журнал Медикум. Нижний Новгород. [Интернет] 2014 [цитовано 2014 Июл. 01]. Доступно: <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/1/16.php>

54. Исаков ВА. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*. В: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. 2012; (2): 4 – 23.

55. Казак С.С., Бекетова Г. Нові підходи до лікування хронічної поєднаної патології травної системи та алергодерматозів у дітей. Астма та алергія. 2002; (2): 46 – 50.

56. Канькова НЮ, Жукова ЕА, Широкова НЮ, Видманова ТА. Особенности поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом при различном составе микрофлоры. *Вестник РАМН*. 2014; 10 (9): 51 – 6.
57. Ким Н. Иммунологические реакции на инфекцию *H.pylori*. В: *Helicobacter pylori*: Springer Сингапур; 2016. с. 35 – 52.
58. Кімакович ВЙ, Нікішаєва ВІ. Ендоскопія травного каналу. В: *Норма, патологія, сучасні класифікації*. Львів: Медицина світу; 2008. 208 с.
59. Коган НЮ. Роль маркеров клеточного обновления (BCL2, KI67) и апоптоза эпителиоцитов желудка в возникновении и прогрессировании заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* [автореферат]. Самара; 2008. 24 с.
60. Колесникова ЕВ. Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения. *Мистецтво лікування*. 2006; (8): 34.
61. Колоскова ОК. Вплив екопатологічних чинників низької інтенсивності на формування гастроентерологічної гепатобіліарної патології у дітей. *Клініка та експериментальна патологія*. 2010; 32 (2): 34-7.
62. Кондрашова ВГ, Колпаков ІЄ, Вдовенко ВЮ, Грищенко ТВ, Шепелюк ТВ, Студенікіна ОМ, та ін. Клініко-анамнестичні особливості патології шлунково-кишкового тракту в дітей із синдромом дисплазії сполучної тканини серця, які народились від батьків, опромінених у дитячому віці в результаті аварії на ЧАЕС. *Здоровье ребенка*. 2014; (6): 57-60.
63. Кононов ЛВ. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2006; 16 (3): 12 – 6.
64. Крамарев СА. Диагностика, лечение и профилактика лямблиоза. *Здоровье Украины*. 2014; 2(53): 44 – 49.
65. Кушніренко ІВ. Роль дисбалансу факторів агресії та захисту у шлунковому соку у розвитку кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. *Science Rise: Medical Science*. 2016; 3 (7): 43 – 50.

66. Лабезник ЛБ, Хомерики СГ, Морозов ИА. Дрожжеподобные грибы в желудочной слизи при кислотозависимых заболеваниях. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2005; (4): 27 – 32.
67. Лесовой ВС, Липницкий АВ, Очкурова ОМ. Микозы пищеварительного тракта: обзор. Проблемы медицинской микологии. 2004; 6 (2): 19 – 23.
68. Лукашук ВД, Алі Самех Алі, Шевцова ОМ, Баб'як ВІ, Палагнюк НО. Клінічне значення *Helicobacter pylori*-статусу дітей з функціональною диспепсією та з хронічним гастритом. Перинатология и педиатрия. 2017; 70 (2): 140 – 6.
69. Лукашук ВД, Алі Самех Алі, Шевцова ОМ, Баб'як ВІ, Палагнюк НО. Клінічне значення неінвазивних тестів у діагностиці *Helicobacter pylori*-інфікування дітей з хронічним гастритом. Медична наука України. 2016; 12, (3–4): 92 – 7.
70. Лукашук ВД, Алі Самех Алі, Шевцова ОМ, Баб'як ВІ, Палагнюк НО. Оцінка *Helicobacter pylori*-статусу дітей з функціональною диспепсією. Український медичний часопис. 2017; 122 (6): 130 – 2.
71. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН, Кочетов СА, Андреев НГ, Дичева ДТ. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. Медицинский Совет. 2012; (8):10 – 9.
72. Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Кучерявый ЮА, Заборовский АВ, Парцвания-Виноградова ЕВ. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter Pylori*: Положения Консенсуса Маастрихт V (2015 г.). Архивъ внутренней медицины. 2017; 2 (7): 85 – 94.
73. Майданник ВГ, Корнейчук ВВ, Хайтович НВ, Салтыкова ГВ. Заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки у детей. К.: ВВ “Аванпост-Прим”; 2008. 432 с.
74. Майданник ВГ. Роль Toll-подобних рецепторів в патогенезі патології почек. Здоров'я України. 2014; Тематичний номер: 14–6.

75. Майкова ТВ, Кушніренко ІВ. Особливості моторно-евакуаторної функції шлунка при кандидозному ураженні слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Сучасна гастроентерологія. 2014; (2): 35 – 9.

76. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010–2014 роки. В: Аніщенко ОВ, редактор. Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава. К.: МОЗ України; 2011. 104 с.

77. XXVII Международная рабочая встреча Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori*; 12 – 13 сентября 2014 г. Рим.

78. Мишкина ТВ, Александрова ВА, Суворов АН. Влияние различных генотипов *Helicobacter pylori* на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков. Педиатрия. 2007; (5): 28-32.

79. Мосійчук ЛМ, Руденко АІ, Петішко ОП, Демешкіна ЛВ. Дисбаланс агресивних та протекторних факторів у хворих із гастродуоденальною патологією, асоційованою з кандидозною інфекцією. Гастроентерологія. 2013; 48 (2): 13 – 20.

80. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення:

81. Нелюбин ВН. Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуоденальной патологией, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса [автореферат]. М.; 2011. 201с.

82. Новикова ВП, Юрьев ВВ, Ткаченко ЕИ, Струков ЕЛ, Любимов ЮА, Антонов ПВ. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная гастроентерология. 2003; (4): 40 – 3.

83. Осадчук АМ, Коган НЮ, Кветной ИМ. Роль маркеров клеточного обновления и апоптоза эпителиоцитов при заболеваниях желудка,

ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Вестн. Волгоград. гос. ун-та. 2007; (1): 29 – 33.

84. Охотнікова ОМ, Черниш ЮР. Фактори ризику розвитку і патогенез гастроінтестинальної харчової алергії в дітей. Здоровье ребенка. 2016; 76 (8): 87 – 93.

85. Палій ІГ, Вавринчук ВВ, Салабай ІО, Заїка С.В. Сучасні вимоги до проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки. Сучасна гастроентерологія. 2010; 54 (4): 111 – 9.

86. Панова ІВ, Дудникова ЭВ. Динамика половых гормонов у мальчиков с хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в период становления пубертата. Практическая медицина. 2012; (3): 97 – 100.

87. Пархоменко ЛК. Ювенологія. Практикум з підліткової медицини. Харків: Факт; 2004. 720 с.

88. Пархоменко ЛК, Ещенко АВ. Патология пищеварительной системы у детей и подростков с заболеваниями щитовидной железы. Здоровье ребёнка. 2010; 26 (5): 126 – 30.

89. Пархоменко ЛК, Страшок ЛА, Завеля ЕМ, Ісакова МЮ, Єщенко АВ, Поліщук ЖВ. Структура та гендерні особливості патології верхніх відділів травного тракту у підлітків. Сучасна гастроентерологія. 2016; 91 (5): 34 – 9.

90. Пересипкін ТВ. Динаміка стану здоров'я підлітків України. Здоровье ребёнка. 2014; 52 (1): 12 – 5.

91. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Рекомендации V Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. Consilium Medicum. 2017; (8): 8 – 27.

92. Потрохова ЕА, Кононов АВ. Клеточное обновление слизистой оболочки желудка при *H. Pylori*-ассоциированном гастрите у детей. Клиническая медицина 2004; (1): 50 – 5.

93. Моїсеєнко РО, редактор. Результати діяльності галузі охорони здоров'я. 2011 рік. К.: МОЗ України; 2012. 153 с.
94. Романенко АЮ, Степанова ЄІ. Стан здоров'я дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (за даними 20-річних спостережень). Журнал АМН України. 2006; 12 (2): 296-306.
95. Савичук НО. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота (частина 1.). Современная стоматология. 2011; (2): 66 – 72.
96. Савичук НО. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота – сучасні підходи до корекції (частина 2). Совр. стоматол. 2011; (3): 87 – 91.
97. Саидов МЗ, Джамалутдинов ЮА, Даудов ХШ. Изучение состояния макрофагального звена местного иммунитета у часто болеющих детей с патологией ЛОР-органов. Иммунология. 2007; 28 (5): 303 – 7.
98. Саидов МЗ, Амирова ПЮ, Элькун ГБ. Иммуногистохимические показатели местного иммунитета у часто болеющих детей. Иммунология. 2006; 27 (2): 108 –2.
99. Сергеев АЮ, Сергеев ЮВ. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х; 2001. 472 с.
100. Соловйова ГА, Курик ОГ. Морфологічні особливості гастриту у пацієнтів з хронічними ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів. Морфологія. 2012; VI (3): 63 – 71.
101. Сорокман ТВ, Куцобіна НЄ, Сокольник СВ, Макарова ОВ. Імунологічна характеристика дітей із гастродуоденальним гелікобактеріозом. Здоров'є ребенка. 2010; 22 (1): 12 – 5.
102. Сорокман ТВ, Попелюк О-МВ, Лозюк ІЯ. Особливості перебігу поєднаної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та алергодерматозів у дитині. Здоров'є ребенка. 2017; 12 (3): 324 - 8.
103. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Пятое Московские

соглашения, приняты XIII съездом НОГР Санкт-Петербургским 12 марта 2013 года. *Вестник практического врача*. 2013; (3 Спец.вып.): 6 – 14.

104. Степанов ЮМ, Будзак ИЯ. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений. *Гастроэнтерология*. 2017; 51 (1): 36 – 45.

105. Страшок ЛА. Гормональный статус у детей подросткового возраста больных хроническим гастродуоденитом и дуоденальной язвой. В: *Зб. наук. пр. співробітників КМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ; 2005;14 (Кн.2). с. 348 – 51.

106. Страшок ЛА, Сорокина ИВ, Горголь НИ. Иммуногистохимическая характеристика дуоденальной язвы у детей подросткового возраста. *Сучасна гастроентерологія і гепатологія*. 2007; (2): 20 – 3.

107. Строев ЮИ, Чурилов ЛП. *Эндокринология подростков*. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2004. 384 с.

108. Тяжка ОВ, Боброва ВІ, Кошова АО. Хронічний гастродуоденіт у дітей: особливості морфогенезу. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011; (5): 17 – 20.

109. Тяжка ОВ, Боброва ВІ, Задорожна ТД, Арчакова ТМ. Значення показників відновлення в патогенезі хронічної гастродуоденальної патології у дітей. *Сучасна гастроентерологія*. 2011; 58 (2): 39 – 45.

110. Тяжка ОВ, Задорожня ТД, Боброва ВБ, АрчаковаТМ. Особливості формування і перебігу гіпертрофічної форми гастриту у дітей. *Медична наука України*. 2010; (2): 118 - 23.

111. Усенко ДВ, Николаева СВ. Влияние пробиотиков на состояние защитного барьера и иммунную систему желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2016; (2). Доступ: <https://www.lvrach.ru/2016/02/15436402/>.

112. Успенский ЮП. Helicobacter pylori и грибы рода Candida: что их объединяет у гастроэнтерологического больного. *Национальное Интернет Общество специалистов по внутренним болезням.[Интернет]* 2014. Доступно: internist.ru/.

113. Успенский ЮП, Шевяков МА. Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* и *Candida spp.*: клиническая логика совместного изучения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; (3): 16 – 9.
114. Филимонов РВ. Подростковая гастроэнтерология. М.: Медицина; 1990. 282 с.
115. Фролова ТВ, Охупкіна ОВ, Медведєва ОП. Особливості формування популяційного здоров'я дітей в сучасних екологічних умовах. Здоров'є ребенка. 2012; 37 (2): 48-52.
116. Ходаківська СП. Ефективність послідовної антигелікобактерної терапії у дітей з хронічним гастродуоденітом. Междунар. журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013; 4 (3): 126 – 9.
117. Чорнобровий ВМ, Мелашенко СГ, Заїка СВ. Досвід використання комп'ютерної внутрішньо порожнинної рН-метрії шлунка в практиці гастроентеролога. Сучасна гастроентерология. 2002; 8 (2): 8 – 11.
118. Цимбалистов АВ, Робакидзе НС. Патологические аспекты сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта. Стоматология для всех. 2005; (1): 28 – 34.
119. Циммерман ЯС. Проблема хронического гастрита. Клиническая медицина. 2008; (5): 13 – 21.
120. Циммерман ЯС. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции. В: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ.; 2013. с.147 – 66.
121. Шадрин ОГ, Зайцева НЕ, Гарынычева ТА. *Helicobacter pylori* у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии. Современная педиатрия. 2014; 61 (5): 119 – 27.
122. Шадрин ОГ, Бельская ОА. *Helicobacter pylori* у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии. Здоровья Украины. 2015. (1): 30 – 2.

123. Шадрін ОГ, Ігнатко ЛВ, Шебела ВІ. Особливості періоду ремісії хронічних захворювань верхніх відділів травного каналу у дітей за наявності *Helicobacter pylori* інфекцією. Перинатол. и педиатр. 2007; (1): 55 – 7.
124. Шевцова ОМ, Лукашук ВД, Алі Самех Алі, Палагнюк НО. Оптимізація послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту з включенням ад'ювантної складової у дітей з хронічним гастритом. Современная педиатрия. 2017; 84 (4): 101 – 6.
125. Шевяков МА. Гастроэнтерология и медицинская микология: время объединять усилия. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2002; (4): 16 – 7.
126. Шевяков МА. Случай успешного лечения флуконазолом кандидоза желудка. Проблемы медицинской микологии. 2001; 3 (4): 12 – 4.
127. Шевяков МА. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта: клиническое значение и современные методы лечения. Фарматека. 2010; (2): 83 – 7.
128. Щербаков ПЛ. Современные проблемы подростковой гастроэнтерологии. Педиатрия. 2010; (2): 6—11.
129. Юлиш ЕИ, Чернышева ОЕ, Кривущев БИ, Глинская ЕВ., Левченко АА. Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности пищеварительного тракта у детей и их коррекция. Современная педиатрия. 2013. 50 (2). 17—9.
130. Abadi A.T.B. Strategies used by helicobacter pylori to establish persistent infection. World Journal of Gastroenterology. 2017;16 (23): 2870 - 82.
131. Algood HM, Cover TL. Helicobacter pylori persistence: an overview of interactions between Helicobacter pylori and host immune defenses. Clin. Microbiol. Rev. 2006; (19): 597 – 613.
132. Arumugam M. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;7346 (473): 174 – 80.
133. Bansil R, Turner BS. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2006; 11 (2–3): 164 – 70.

134. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al; Israeli Candidemia Study Group. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; (56): 2518 –23.
135. Boukthir S, Mrad SM, Kalach N, Sammoud A. Gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in children. *Trop. Gastroenterol.* 2009; 2 (30): 107 – 9.
136. Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov I. Association of ice A and bad A genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient and strain characteristic. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2010 Oct; 98 (3): 343-50.
137. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol.* 2011 Aug; 6(8): 843-6.
138. Cohen MC, Cueto Rúa E, Balcarce N, Donatone J, Drut R. Assessment of the Sydney System in *Helicobacter pylori*-associated gastritis in children. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2000; (30): 35 – 40.
139. Couturier MR, Marshall BJ, Goodman KJ, Mégraud F. *Helicobacter pylori* diagnostics and treatment: could a lack of universal consensus be the best consensus? *Clin Chem.* 2014; (60): 589 – 94.
140. D’Elios MM, Amedei A, Benagiano M. *Helicobacter pylori*, T cells and cytokines: the “dangerous liaisons”. *Immunology and medical microbiology.* 2005; (44): 113 – 9.
141. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One.* 2014; 9 (11): e111030.
142. Dimitrov G, Gottrand F. Does gastric atrophy exist in children? *World J. Gastroenterol.* 2006; 39 (12): 6274 – 9.
143. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; (20): 1161 – 81.

144. Ganza-Conzalez E, Bocanegra-Garcia V, Bosques-Padilla FJ, Flores-Gutierrez JP, Moreno F, Perez-Perez GI. mRNA levels of TLR4 and TLR5 are independent of H pylori. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 14; 14(34): 5306-10.
145. Gonia S, Tuepker M, Heisel T, Autran C, Bode L, Gale CA. Human milk oligosaccharides inhibit *Candida albicans* invasion of human premature intestinal epithelial cells. *J Nutr*. [Internet] 2015; 145: 1992 – 8. Available from: doi: 0.3945/jn.115.214940.
146. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.* – 2010; 363(6): 595 – 6.
147. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010; 59 (8): 1143 – 53.
[Gut](#). 2010 Aug;59(8):1143-53. doi: 10.1136/gut.2009.192757. Epub 2010 Jun 4.
148. Graham DY, Opekun AR, Yamaoka Y. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17 (2): 193 – 200.
149. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 5 (6): 321 – 31.
150. Guarner J, Bartlett J, Whistler T. Can pre-neoplastic lesions be detected in gastric biopsies of children with *Helicobacter pylori* infection? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; (37): 309 – 14.
151. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26 (3): 343 – 57.
152. Fischer W, Windhager L, Rohrer S, Zeiller M, Karnholz A, Hoffmann R, et al. Strain-specific genes of *Helicobacter pylori*: genome evolution driven by a novel type IV secretion system and genomic island transfer. *Nucleic Acids Res.* 2010 Oct; 38 (18): 6089-101.

153. Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2010; (15): 1 – 6.
154. Jafri W, Yakoob J, Abid S, Nizami Q. *Helicobacter pylori* infection in children: population-based agespecific prevalence and risk factors in a developing country. *Acta Paediatr*. 2010; (99): 279 – 8.
155. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Is *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor for gastric cancer. *Pediatrics*. 2001; (107): 373 – 80.
156. Israel DA, Peek RM. The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2006; (22): 3–7.
157. Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics*. 2005; (115): 17 – 21.
158. Kato S, Kikuchi S, Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children? *Helicobacter*. 2008; 13 (4): 278 – 81.
159. Kato S, Nakajima S, Nishino Y. Association between gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. *Dig. Dis. Sci*. 2006; 51 (1): 99 – 104.
160. Kawai M, Furuta Y, Yahara R, Tsuru T, Oshima K, Handa N, et al. Evolution in an oncogenic bacterial species with extreme genome plasticity: *Helicobacter pylori* East Asian genomes. *BMC Microbiol*. 2011 May 16; (11): 104.
161. Kim KM, Oh YL, Ko JS, Choe YH, Seo JK. Histopathology and expression of Ki-67 and cyclooxygenase-2 in childhood *Helicobacter pylori* gastritis. *J. Gastroenterol*. 2004; (39): 231 –7.
162. Kim JY, Hwang JH, Zhou W. The expression of VEGF receptor genes is concurrently influenced by epigenetic gene silencing of the genes and VEGF activation. *Epigenetics*. 2009; 4 (5): 313 – 21.
163. KimYS, Ho SB. Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Current Gastroenterology Reports*. 2010; 12 (5): 319–30.

164. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Ped. Gastroent. Nutr.* 2011; 53 (2): 230 – 43.
165. Koplín JJ, Allen KJ, Gurrin LC. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013; 10 (11): 5364 –77.
166. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 19 (3): 449 – 90.
167. Langner M, Machado RS, Patrício RS, Kawakami E. Evaluation of gastric histology in children and adolescents with *Helicobacter pylori* gastritis using the Update Sydney. *System Arq. Gastroenterol.* 2009; 46(4): 328 – 32.
168. Lee DG, Kim PJ, Park Y. HP (2-20) derived from the amino terminal region of *Helicobacter pylori* ribosomal protein L1 exerts its antifungal effects by damaging the plasma membranes of *Candida albicans*. *J. Pept. Sci.* 2002; 8: 453 – 60.
169. Levine A, Milo T, Broide E. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; (113): 54 – 8.
170. Lesbros Pantoflickova D, Corthesy Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J. Nutr.* 2007; 137 (3 Suppl. 2): 812 – 8.
171. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunology.* 2008; 1(3): 183 – 97.
172. Liu ZF, Chen CY, Tang W, Zhang JY, Gong YQ, Jia JH. Gene-expression profiles in gastric epithelial cells stimulated with spiral and coccoid *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55 (8): 1009 –15.
173. Lopes AI, Palha A, Quiding-Jabrink M. Cytokine expression in pediatric *H.pylori* infection. *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* 2005; 12 (8): 994 – 1002.
174. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2007; 21 (2): 205 – 14.

175. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report. 2012; 61(5): 646 – 64.
176. Mourad-Baars P., Hussey S, Jones NL. Helicobacter pylori infection and childhood. Helicobacter. 2010; (15): 53 – 9.
177. Mowat AM, Parker LA, Beacock-Sharp H, Millington OR, Chirido F. Oral tolerance: overview and historical perspectives. Ann. N.Y. Acad Sci. 2004; 1029:1 – 8.
178. Munoz L, Camorlinga M, Hernandez R. Immune and proliferative cellular responses to Helicobacter pylori infection in the gastric mucosa of Mexican children. Helicobacter. 2007; 12 (3): 224 – 30.
179. Obonyo M, Sabet M, Cole SP, Ebmeyer J, Uematsu S, Akira S, et al. Deficiencies of Myeloid Differentiation Factor 88, Toll-Like Receptor 2 (TLR2), or TLR4 Produce Specific Defects in Macrophage Cytokine Secretion Induced by Helicobacter pylori. Infect Immun. 2007 May; 75(5): 2408-14.
180. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2013. Helicobacter. 2013; 18 (1): 58–65.
181. Ohshima T, Kojima Y, Seneviratne CJ, Chaminda J, Nobuko Maeda. Therapeutic Application of Synbiotics, a Fusion of Probiotics and Prebiotics, and Biogenics as a New Concept for Oral Candida Infections: A Mini Review. Frontiers in Microbiology. 2016; 7 (Article 10).
182. Ozturk Y, Buyukgebiz B, Arslan N, Ozer E. Antral glandular atrophy and intestinal metaplasia in children with Helicobacter pylori infection. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003; (37): 96 – 7.
183. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human Microbiome in Health and Disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012; (7): 99 – 122.
184. Pinchuk IV., Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Mégraud F, et al. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of the probiotic strain

Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45 (11): 3156 – 61.

185. Raghavan S, Quiding-Jarbrink M. Immune modulation by regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012 Mar; 12 (1): 71-85.

186. Ramis IB, Fonseca TL, de Moraes EP, Fernandes MS, Mendoza-Sassi R, Rodrigues O, Juliano CR, et al. Molecular Basis of pathogenicity in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2010 Oct; 48 (10): 3776-8.

187. Rasquin A, Lorenzo D, Forbes D. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child. Adolescent. A. Rasquin *Gastroenterology.* 2006; 130:1527 – 37.

188. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HM. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J. Clin. Pathol.* 2005; (58):1189 – 93.

189. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Jun; 25 (3): 337 - 44.

190. Saito N, Pulford KA, Breton-Gorius J. Ultrastructural localization of the CD-68 macrophage-associated antigen in human blood neutrophils and monocytes. *Am. J. Pathol.* 1991; 139: 1053 – 9.

191. Sarowska J, Choroszy-Krol I, Regulska-Ilow B, Frej-Madrzak M, Jama-Kmiecik A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2013; (5): 759-66.

192. Schmausser B, Andrulis M, Endrich S, Lee SK, Josenhans C, Muller-Hermelink HK, EckClin M. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5, and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Exp. Immunol.* 2004; 136 (3): 521 – 6.

193. Seigrad M, Malferthemmer P. New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8 (5): 593 – 7.

194. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *bioRxiv preprint first posted online, 2016 Jan. 6.* Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.1101/036103>.

195. Smith MF, Mitchell A, Li G, Ding S, Fitzmaurice AM, Ryan K, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF- κ B activation and chemokine expression by epithelial cells. *J Biol Chem*. 2003 Aug 29; 278 (35): 32552-60.
196. Stenström B, Mendis A, Marshall B. *Helicobacter pylori* – The latest in diagnosis and treatment. *Aust. Fam. Physician*. 2008; 37 (8): 608 – 12.
197. Sun X, Zhang M, El-Zataari M, Owyang SY, Eaton KA, Liu M, et al. TLR2 Mediates *Helicobacter pylori*-Induced Tolerogenic Immune Response in Mice. *PLoS One*. 2013 Sep 13; 8 (9): e74595.
198. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces Boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010; 32: 1069 – 79.
199. Takahashi T, Matsumoto T, Nakamura M, Matsui H, Tsuchimoto K, Amada HY. L-lactic acid secreted from gastric mucosal cells enhances growth of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2007; 12 (5): 532 – 40.
200. Tanvi Shekhar-Guturja Utilizing a Microbial Natural Product to Investigate Cellular Circuitry Governing Fungal Drug Resistance and Morphogenesis thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Doctor of Philosophy Department of Molecular Genetics University of Toronto. 2016. 188 p.
201. Teshima S, Tsunawaki S, Rokutan K. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide enhances the expression of NADPH oxidase components in cultured guinea pig gastric mucosal cells. *FedS Lett*. 1999; 452(3) (11): 243 – 6.
202. Travis PB, Goodman KJ, O'Rourke KM, Groves FD, Sinha D. The association of drinking water quality and sewage disposal with *Helicobacter pylori* incidence in infants: the potential role of water-borne transmission. *J. Water. Health*. 2010; (8): 192 – 203.
203. Ward TL, Knights D, Gale CA. Infant fungal communities: current knowledge and research opportunities. *BMC Medicine*. 2017; 15: 30. Available from: doi:10.1186/s12916-017-0802-z.

204. Wang YY, Ye ZY, Zhao ZS. Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor, fms-like tyrosine kinase-1 and biological behavior in gastric carcinoma. *Cancer*. 2007; 10 (3): 269 – 73.
205. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-Analysis of the Efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47 (1): 25–32.
206. West NP, Pyne DB, Kyd JM. The effect of exercise on innate mucosal immunity. *British Journal of Sports Medicine*. 2008; 23: 25 - 31.
207. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries. *J. Clin. Gastroenterol*. 2011; 45 (5): 383 –8.
208. Xu XQ, Wang ZH, Liao JX, Chen XY, Liu WZ, Xiao SD, Lu H. Predictive value of neutrophil infiltration as a marker of Helicobacter pylori infection. *World. J. Gastroenterol*. 2012; 18(36): 5101 –5.
209. Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori-Related Gastrointestinal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 371503.
210. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 12. CD008337.
211. Yang YJ, Sheu BS. Probiotics-containing yogurts suppress Helicobacter pylori load and modify immune response and intestinal microbiota in the Helicobacter pylori-infected children. *Helicobacter*. 2012; (17): 297 - 304.
212. Zhang H, Fang DC, Wang RQ. Effect of Helicobacter pylori infection on expression of bcl2 family members in gastric adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2004; (10): 227—30.
213. Zhou C, Ma FZ, Deng XJ, Deng, Hong Yuan, Hong-Sheng Ma Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by Helicobacter pylori lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (32): 5090 - 5.

214. Zidar Nina, Nika Kojc, Bojan Tepeš. Histologic and molecular-genetic characteristics of precancerous lesions in chronic gastritis. *Slovenian Medical Journal*. 2014: 182 – 91.

215. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009; 14 (5): 97–107.

216. Zwolińska-Wcisło M, Brzozowski T, Mach T, Budak A, Trojanowska D, Konturek P.C, et al. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies. *J. of physiology and pharmacology*. 2006; 57: 35-49.

Додаток А

Анкета-опитувальник, для виявлення факторів ризику хронічного гастродуоденіту

I. Соціально-економічні фактори ризику

Склад сім'ї: мати, батько, сестра, брат, бабуся, дідусь, інші всього _____ чол.
проживання: місто, село, квартира, будинок, кімнат ____, є своя кімната: так, ні.
Відпочивав на канікулах: вдома, дача, у селі, санаторій, табір море, за кордоном.

II. Санітарно-гігієнічні фактори ризику

Домашні тварини: кіт, собака, гризуни, інші

Фактори ризику	Батько	мати	я
Паління			
Вживання алкоголю			
Вживання слаб.алкогол.			
Чистить зуби 2-р.			
Чистить зуби 1-р.			
Миє руки перед їжею			
Миє руки після туалету			
Відвідує спортзал			
Відвідує басейн			

Хто готує їжу: я, мати, батько, сестра, брат, бабуся, дідусь, інші.

Хто миє посуд: п\м машина, я, мати, батько, сестра, брат, бабуся, дідусь, інші.

III. Харчування.

Час прийому їжі:

05.06.07.08.09.10.11.12.13.14.15.16.17.18.19.20.21.22.23.24.01.02.

сніданок-1 сніданок-2 обід підвечірок вечеря

Меню одного дня минулого тижня:

швидка їжа на вулиці: пиріжки, чебурек, шаурма, піца, їжа з «Макдональдс», сухарики/горішки, лимонад/кола, кава, чай, мінеральна вода

що я їв протягом тижня: борщ, суп, картопля-пюре, смажена картопля, каша-гарнір, молочна каша, м'ясо, котлети, риба, оселедець, креветки, піца, сирники, сир, омлет, пельмені, сало, вареники, запіканка, печиво, зефір, пиріжки, торт, морозиво, шоколад, карамель, компот, кисіль, узвар, чай, кава, какао, вода, сок-фреш, йогурт, кефір, молоко. яблука, груші, сливи, персики, цитрусові, горіхи, ізюм, інжир, курага, інше

соуси, приправи, спеції: часник, цибуля, перець, кетчуп, майонез, сметана

моя улюблена їжа: борщ, суп, картопля-пюре, жарена картопля, каша-гарнір, молочна каша, м'ясо, котлети, риба, оселедець, креветки, піца, сирники, сир, омлет, пельмені, сало, вареники, запіканка, печиво, зефір, пиріжки, торт, морозиво, шоколад, карамель, компот, кисіль, узвар, чай, кава, какао, вода, сок, фреш, йогурт, кефір, молоко, яблука, груші, сливи, персики, цитрусові, горіхи, ізюм, інжир, курага, варення.

Що їв(ла) учора вдома:

Що їв(ла) учора в школі:

IV.Медико-психологічні.

Відношення до навчання: відмінне, хороше, задовільне, незадовільне.

Як проводжу вільний час: комп'ютер, телевізор, на вулиці із друзями, спорт, навчання, сон, читання, малювання, співи, танці.

О котрій годині лягаю спати в будній день / на вихідні: /

О котрій годині встаю в будній день / на вихідні: /

Що мене турбує останнім часом (+,++,+++,++++).

<u>Болі в животі</u>	
<u>Нудота</u>	
<u>Тяжкість в шлунку після їжі</u>	
<u>Рвота</u>	
<u>Відрижка</u>	
<u>Гіркота</u>	
<u>Запах з роту</u>	
<u>Рідкий стул</u>	
<u>Запор</u>	
<u>Гази</u>	
<u>Заїди</u>	
<u>Тріщини на губах</u>	
<u>Швидка втома</u>	
<u>Алергія</u>	
<u>Приймаю вітаміни</u>	
<u>Медикаменти (які):</u>	
<u>Вважаю себе здоровим</u>	

Додаток Б

Дата “__” _____ 201__г.

КАРТА ОБСТЕЖЕННЯ ДИТИНИ

П.І.П.	Дата народження	Вік	Адреса	Телефон

Анамнез життя.

Маса при народженні	Довжина при народженні	Гестаційний вік при народженні	Вагітність	

Перебіг вагітності:

Гестоз I	Гестоз II	Загроза переривання	Анемія	Нефропатія	ХФПН	ЗВУР	Багато-воддя	Індукована

TOX IgG_IgM	CMV IgG_IgM	ВПГ IgG_IgM_	Красн. IgG_IgM	Кандидоз

Лікування під час вагітності:

Антибіотики	Протигрибкові	Гормони	Судинні	Інші

Захворювання під час вагітності:

ГРВІ	Органи дихання	Ангіна	ШКТ	Сечовидільна система	Ендокринологічна система	ССС	ОГА	ОАА

Пологи:

Фізіологічні	Ускладнені	Патологічні		Знеболення	Стимуляція
		Кесарево	Передчасні		

Ранній неонатальний період.

Сумісне перебування	Жовтяниця		Асфіксія (ШВЛ)	СДР (СДПТ)	ВУІ	ВВР
	Фізіологічна	патологічна				

Вигодовування та харчування.

Грудне до	Змішане до	Штучне	1 прикорм	2 прикорм

Вакцинація.

За календарем	З порушенням	Реакції	Ускладнення	Відсутня

Умови проживання.

Квартира	Приватний будинок	Кількість членів сім'ї	Дитячий заклад	Адаптація

Особливості перенесення захворювання.

Частота в рік	Тяжкість			Тривалість	Температурна реакція	Ускладнення
	легк.	сер.	важк.			

Перенесенні захворювання.

Кір	Краснуха	Коклюш	Скарлатина	Вітряна віспа
Епід.паротит	Вірусний гепатит	Кишкова інфекція	ГРВІ	Бронхіт/обструктивний
Пневмонія	Ангіна	Отит	Стоматит	Стрептодермія
Алергічні	Лице	тіло	географ.язик	непереносим.продук.

прояви:	ал.реакція на			
---------	---------------	--	--	--

Приймали лікування, яке та як часто.

антибіотики	Протигрибкові	антибактеріальн.	ферменти	про\пребіотики	сорбенти
гормони	жароз.\протиз.	антигістамінні			

Шкідливі звички

	алкоголь\сл.алк.	тютюн	наркотичні	шкідлива їжа	нерегул.хар.

Шкіряні покриви

тілесні	бліді	сухі	вологі	чисті	посилення суд.малюн.	гіпер-пігментація	депігментація
синці під очима	носогуб. трикут. іктер.	носогуб. трикут. блід.	носогуб. трикут. ціанот.	теле-ангіект.	гемангіома	патологічні елементи	

Видимі слизові оболонки

	колір	судини	висип	пат.зміни		
Десна						
Склери						
Небо						
Дужки зіву						

Зуби

Прикус	ортодон.засоби	сановані	неліковані	нашарування

Мигдалики:

Іст.	Іст.	Шст.	рихлі	гіперемовані	ін'єктовані	вміст лакун
						стан фолікул.

Язик:

вологий	сухий	нашарування						афти
		легке	помірне	густе	біле	сіре	жовте	

Лімфатичні вузли

Одиничні	множинні	I, II, III	підщелепні	шийні	потиличні	підпахв.	пахові	Інші

Щитовидна залоза

Клінічно				
УЗД				

Грудна клітина

порушення осанки	сколіоз	кифоз	лордоз	

Легені:

Перкуторно		
Аускультативно		

Серце:

Тони	звучні	злегка ослаблені	ослаблені
Шум			

Межі :	ліва	права	Верхня
відповідають нормі			
розширені			

Живіт	активно напружується	м'який	
Печінка			
Селезінка			

Оцінка/результат:

ЧСС	
АТ	
ЧД	
маса тіла	
зріст	
ІМТ	
Сечепускання\діурез	
Стілець	
Менструальна функція (дівч.)	

Анамнез хвороби:

Час появи перш.симп.			
Тривалість хвороби			
Початок захв-ня	гострий	поступовий	
Перебіг	хвилеподіб.	із загостренням	
Зв'язок із:	Н.р.,	аліментарне поруш.,	перенес.інф.захв.
	харчова алергія,	тривалий прийом ліків	
Проведене лікування	амбулаторне	стаціонарне	санаторне
Захворювання ШКТ в сім'ї	мати	бабуся	сестра
	батько	дідусь	Брат

Скарги (наявність +, - ; інтенсивність в +, ++, +++):

При огляді	до лікування	після лікування
Диспептичний синдром		
Апетит		
Нудота		
Присмак в роті	кислий, гіркий, металевий	кислий, гіркий, металевий
Відрижка:	повітря, їжа, кисла, гірка, гнилісна, тухляйця	повітря, їжа, кисла, гірка, гнилісна, тухляйця
Гикавка		
Запах з рота		
Печія	епігастрій, за грудиною, шия, глотка	епігастрій, за грудиною, шия, глотка
Дисфагія	зригування, попірхування, неприємні відчуття	зригування, попірхування, неприємні відчуття
Гіперсалівація		
Блювота:	без зв'язку із їжею, надмірна, атонічна	без зв'язку із їжею, надмірна, атонічна
Метеоризм		
Стілець	N, закріп, діарея	N, закріп, діарея
Астено-вегетативний синдром та інтоксикаційний		
Зниження харчування		
Температура тіла		
Головний біль		

Непритомність		
Запаморочення		
Загальна слабкість		
Швидка втомлюваність		
Емоційна лабільність		
Сон		
Сноходіння, сномовлен.		
Тік, невроз, енурез		
Гіпергідроз	загальн. локальний	загальн. локальний
Жар, озноб		
Холодні кінцівки		
Спрага		
Біль в ногах, суглобах		
Больовий абдомінальний синдром		
Біль в животі :	тупий, гострий, ниючий, тисне, постійний, періодичн, важкість, розпираюч., приступ., після їжіхв, при ковтанні, натщесерце, вночі, позив до дефект., без зв'язку	тупий, гострий, ниючий, тисне, постійний, періодичн., важкість, розпираюч., приступ., після їжіхв., при ковтанні натщесерце, вночі, позив до дефект., без зв'язку
Фактори посилення болі	стрес, «шкід.» їжа, фізичне навант., сезонність, прийом ліків.....	стрес, «шкід.» їжа, фізичне навант., сезонність, прийом ліків.....
Епігастрій, симптом Менделя		
Гастродуоденальна зона		
Пр. підреб.		
Ліве підреб.		
Пупкова зона		
С-м Ортнера		
т.Кера		
Френікус	справа, зліва	справа, зліва
т.Мейо-Робсона		
Зона Шофара		
т.Дежардена		
т.Кача		
Локальне напр. перед.бр.ст.		

Обстеження:

Аналіз крові:

	Нв	ЦП	л	э	б	п	с	л	м	пл.кл.	тром.	ШОЕ	Зго.
до лікування													
після лікування													

Аналіз сечі загальний:

	л—	э—	циліндри	Солі
до лікування				
після лікування				

Амілаза сечі:

--	--	--

Мікроскопічне дослідження калу.

	до лікування	після лікування
Сполучна тканина		
М'язові волокна		
Нейтр.жир		
Жирні кислоти		
Мила		
Крахмал		
Йодоф.бакт.		
Неперетр.клітков.		
Перетр.клітков.		
Слиз		
Лейкоцити		
Еритроц.		
Прост.		
Яйця глистів		

Дослідження на наявність дріжджеподібних грибів

Матеріал із.....			
Мицелій, спори			
Лейкоцити			
Слиз			
Флора	коки	палочки	

Бактеріологічне дослідження фекалій:

лактобактерії	біфідобактерії	УПМ	кишкова паличка	гриби	стафілокики	

Біохімічне обстеження крові

	до лікування	після лікування
Загальний білок		
Глюкоза		
Амілаза		
Тімолова проба		
Білірубін загальний		
-прямий		
Лужна фосфатаза		
АЛТ		
АСТ		
Холестерин		
С-реактивний білок		
АСЛО		
Ревм.фактор		

Гельмінти,простійші

	до лікування	після лікування
Аскаридоз		
Токсокароз		
Лямбліоз		
Інші		

Helicobakter Pylori

	до лікування	після лікування
НР в біоптаті морфол.		
Бактеріологічний		

Уреазний дихальний тест		
Швидкий уреазний ЕГДС		
Антитіла до НР		
ПЦР кал експрес тест НР		

Толерантність до глюкози

I	II	III

УЗД

Печінка	
Підшл.залоза	
Жовч.міхур	
Селезінка	
Нирки	
Лімфовузли	
Моторика ж.м	-тонічний -кінетичний

ЕФГДС

1. Еритематозний/ ексудативний
 2. Нодулярний
 3. З ерозіями (з пласкими або попіднятими ерозіями)
 4. Геморагічний
 5. З атрофією
 6. Змішаний
1. Гастрит: – антральний – фундальний – пангастрит
 2. Дуоденіт: – бульбит – постбульбарний – пандуоденіт
 3. Гастродуоденіт

Рефрьюкс

рН метрія

Анtrum	Тіло	Стравохід		Результат
кислотоутворююча, кислотонейтралізуюча функція шлунку	компенсована	субкомпенсована	декомпенсована	не визначено

Морфологічний діагноз.: поверхн., дифузн, без атрофії, атрофія

Ступінь

Активність

РЕГ:

РГГ:

КП:рівень функт.ВНС

Шлях реалізації

Вегетативний гомеостаз

Стан адапт-механ.

Консультація стоматолога:

- Хронічний рецидивуючий кандидозний стоматит
- Хронічні тріщини десен, губ
- Запалення десен, губ
- Порушення прикусу
- Пародонтоз
- Карієс
- Патологія емалі

Консультація кардіолога:

- Нейроциркуляторна дисфункція
- Вегетативно-судинна дисфункція
- Вегетативно-вісцеральна дисфункція
- Пароксизмальна вегетативна недостатність

Консультація ЛОР:

Хронічний тонзиліт(компенсований,
субкомпенсований,декомпенсований)

Аденоїди вегетації I, II, III ст.

Гранулематозний фарингіт

Хронічний риносинусит

Заклучення ендокринолога:**Психолога:**

1.дослідженнясаоцінки

2.рівень тривожності

3.рівень шкільної мотивації

Діагноз:

Лікування:

Додаток В

Метод Макєєва С.М. (1985).

Метод бальної оцінки динаміки клінічних проявів захворювання. Оцінку клінічних синдромів та симптомів проводили в балах при обстеженні хворих до початку лікування, після застосування базисної терапії і після застосування удосконаленого лікування із наступним обчисленням інтегрального показника патології (ІПП). Кожному симптому у випадку його наявності присвоювався 1 бал, при відсутності – 0. Величину інтегрального показника патології (ІПП) вираховували за формулою:

$$\text{ІПП} = R_{\text{б}} * \Sigma \text{Б} + R_{\text{д}} * \Sigma \text{Д} + R_{\text{а}} * \Sigma \text{А}, \text{ де}$$

$R_{\text{б}}$, $R_{\text{д}}$, $R_{\text{а}}$ – частота больового, диспептичного, та астеновегетативного синдромів; $\Sigma \text{Б}$, $\Sigma \text{Д}$, $\Sigma \text{А}$ – сума балів симптомів кожного синдрому. Частота спостереження кожного синдрому (R) вираховується за формулою $R = n/N$; де n -кількість дітей, у яких зустрічався хоча б один із симптомів синдрому, N -загальна кількість дітей в групі. Сума балів кожного синдрому (Σ) є сумою балів даного синдрому у кожного пацієнта. Ступінь поліпшення клінічної картини (S) визначається за різницею ІПП до лікування і після, тобто:

$$S_1 = \text{ІПП}_1 - \text{ІПП}_2 \text{ та } S_2 = \text{ІПП}_2 - \text{ІПП}_3$$

Коефіцієнт ефективності удосконаленої терапії у порівнянні із базисною (K) визначається за формулою $K = S_1/S_2$, де S_1 -ступінь поліпшення клінічної картини після базисної терапії, S_2 -ступінь поліпшення клінічної картини після удосконаленого лікування. Коефіцієнт K визначає у скільки разів удосконалена терапія ефективніше за базисну.

Додаток Г



Рис. Співвідношення частоти виявлення множинних ерозивних і недеструктивних змін при ХГД у підлітків залежно від кількості ФР.

Додаток Д

Приклад №1 використання прогностичної моделі. Дівчина К., 15 років, хворіє на ХГД за відсутності Н.р. (ПК = - 2,6), обтяженої спадковості по ХГД (ПК = - 1,2), по ВХ (ПК = - 1,4), по онкологічній патології ТТ (ПК = - 5,7); в анамнезі у матері загроза переривання вагітності (ПК = + 2,7), відсутність кандидозу СО під час вагітності (ПК = - 1,3); дитина від перших пологів (ПК = - 1,2); перенесла гострий бронхіт 3 рази на рік за останні 3 роки (ПК = + 3,0), пневмонією не хворіла (ПК = - 2,5), має хронічний тонзиліт (ПК = + 3,7), 2 рази за життя застосовувались антибіотики (ПК = - 1,2), ознаки анемії відсутні (ПК = - 4,3), порушень постави не виявлено (ПК = - 1,6), діагностована вегетативна дисфункція (ПК = + 2,9), дівчинка перенесла вітряну віспу (ПК = + 2,8), має аномалію прикусу і множинний карієс зубів (ПК = + 2,7).

Підставляємо отримані дані в створену математичну модель:

$$\Sigma \text{ПК} = (\text{ПК}1 = - 2,6) + (\text{ПК}3 = - 1,2) + (\text{ПК}4 = - 1,4) + (\text{ПК}5 = - 5,7) + (\text{ПК}6 = + 2,7) + (\text{ПК}7 = - 1,3) + (\text{ПК}8 = - 1,2) + (\text{ПК}9 = + 3,0) + (\text{ПК}10 = - 2,5) + (\text{ПК}11 = + 3,7) + (\text{ПК}12 = - 1,2) + (\text{ПК}13 = - 4,3) + (\text{ПК}14 = - 1,6) + (\text{ПК}15 = + 2,9) + (\text{ПК}16 = + 2,8) + (\text{ПК}17 = + 2,7) \text{ і отримуємо:}$$

$$\Sigma \text{ПК} = - 2,6 - 1,2 - 1,4 - 5,7 + 2,7 - 1,3 - 1,2 + 3,0 - 2,5 + 3,7 - 1,2 - 4,3 - 1,6 + 2,9 + 2,8 + 2,7 = - 6,6.$$

Отже, сума прогностичних коефіцієнтів складає - 6,6, що «менше + 4», тому ризик виникнення ХГД із множинними ерозивними ураженнями СОШ і ДПК у дівчинки є низьким. При ендоскопічному обстеженні дитини не виявлено жодної ерозії в СОШ і СО ДПК.

Приклад №2 використання розробленої математичної моделі. Юнак Євген Р., 16 років хворіє на ХГД, асоційований з Н.р. (ПК = + 5,2) за наявності ознак хронічного кандидозу і. У хлопця обтяжена спадковість по ХГД (у мами та дідуся по материнській лінії) (ПК = + 2,8) за відсутності обтяженої спадковості по ВХ (ПК = - 1,4) та онкологічної патології ТТ (ПК = - 5,7). З анамнезу відомо, що під час вагітності у матері була відсутня загроза її переривання (ПК

= - 1,4) та кандидоз СО (ПК = - 1,3). Хлопець від перших пологів (ПК = - 1,2), за останні 3 роки мав гострий бронхіт менше 2 разів (ПК = - 1,1), пневмонією не хворів (ПК = - 2,5), має хронічний риносинусит (ПК = + 3,7), отримувач антибактеріальну терапію більше 10 разів за життя (ПК = + 3,2), анемією не хворів (ПК = - 4,3), має сколіоз I ступеню (ПК = + 2,2), вегетативну дисфункцію (ПК = + 2,9), не хворів на вітряну віспу (ПК = - 1,1), не має карієсу зубів і аномалій прикусу (ПК = - 1,2).

Підставивши отримані дані в розроблені математичну модель:

$$\Sigma ПК = (ПК1 = + 5,2) + (ПК2 = + 2,8) + (ПК3 = - 1,4) + (ПК4 = - 5,7) + (ПК5 = - 1,4) + (ПК6 = - 1,3) + (ПК7 = - 1,2) + (ПК8 = - 1,1) + (ПК9 = - 2,5) + (ПК10 = + 3,7) + (ПК11 = + 3,2) + (ПК12 = - 4,3) + (ПК13 = + 2,2) + (ПК14 = + 2,9) + (ПК15 = - 1,1) + (ПК16 = - 1,2), \text{ отримуємо:}$$

$$\Sigma ПК = + 5,2 + 2,8 - 1,4 - 5,7 - 1,4 - 1,3 - 1,2 - 1,1 - 2,5 + 3,7 + 3,2 - 4,3 + 2,2 + 2,9 - 1,1 - 1,2 = + 4,6.$$

Отже, сума прогностичних коефіцієнтів складає + 4,6, тобто в діапазоні «від + 4 до + 12», що свідчить про підвищений ризик виникнення ХГД із множинними ерозивними ураженнями СОШ і ДПК. При проведенні ФЕГДС виявлені множинні ерозії СОШ та поодинокі ерозії цибулини ДПК.

Приклад №3 використання прогностичної математичної моделі у дівчини Зої Л., 17 років, яка має ХГД, асоційований з Н.р. (ПК = + 5,2) за наявності ознак хронічного кандидозу. У дівчини відсутня обтяжена спадковість по ХГД (ПК = - 1,2), але обтяжена спадковість по ВХ (ПК = + 2,6), відсутня обтяжена спадковість по онкологічній патології ТТ (ПК = - 5,7). З анамнезу відомо, що у мами під час вагітності була загроза її переривання (ПК = + 2,7) та кандидоз СО статевих органів і ПР (ПК = + 2,6). Дівчина від перших пологів (ПК = - 1,2), перенесла гострий бронхіт більше 2 разів на рік за останні 3 роки (ПК = + 3,0) за відсутності в анамнезі пневмонії (ПК = - 2,5) та ЛОР – патології (ПК = - 1,2). За життя 3 рази використовувала антибактеріальну терапію (ПК = - 1,2), має залізодефіцитну анемію (ПК = + 4,3), кіфосколіоз (ПК = + 2,2), вегетативна дисфункція не виявлена (ПК = - 1,5), хворіла на вітряну віспу (ПК = + 2,8), має

аномалію прикусу і множинний карієс зубів (ПК = + 2,7). Отже, при використанні розробленої математичної моделі:

$$\Sigma ПК = (ПК1 = + 5,2) + (ПК2 = - 1,2) + (ПК3 = + 2,6) + (ПК4 = - 5,7) + (ПК5 = + 2,7) + (ПК6 = + 2,6) + (ПК7 = - 1,2) + (ПК8 = + 3,0) + (ПК9 = - 2,5) + (ПК10 = - 1,2) + (ПК11 = - 1,2) + (ПК12 = + 4,3) + (ПК13 = + 2,2) + (ПК14 = - 1,5) + (ПК15 = + 2,8) + (ПК16 = + 2,7), \text{ отримано:}$$

$$\Sigma ПК = 5,2 + 5,8 - 1,2 + 2,6 + 2,7 + 2,6 - 1,2 + 3,0 - 2,5 - 1,2 - 1,2 + 4,3 + 2,2 - 1,5 + 2,8 + 2,7 = + 19,4.$$

Отже, сума прогностичних коефіцієнтів склала + 19,4, що «більше + 12» і свідчить про високий ступінь ризику виникнення ХГД із множинними ерозивними ураженнями СОШ і ДПК. При проведенні ФЕГДС виявлені множинні зливні ерозії СОШ і ДПК.

Приклад №4 використання створеної прогностичної математичної моделі у дівчини Каті С., 15 років з ХГД. При ФЕГДС виявлені гіперпластичні зміни СОШ і ДПК (ПК = + 2,4) за відсутності ерозивного гастриту (ПК = - 0,7), дуоденіту (ПК = - 0,8) та множинних ерозій (ПК = - 1,1), виявлені неструктурні зміни СОШ і ДПК (ПК = + 3,7). Виявлена наявність Н.р. (ПК = + 2,7), ознаки ХК ВВТТ у вигляді хейліту (ПК = + 1,2). У дівчини відсутня обтяжена спадковість по онкологічній патології (ПК = - 0,2) за наявності обтяженої спадковості по ЦД (ПК = + 5,5). У матері відмічався кандидоз під час вагітності (ПК = + 4,5). Дитина народилась з масою тіла 3200 грамів (ПК = - 0,5), мала кандидоз СО ПР на першому році життя (ПК = + 4,5). Пневмонією не хворіла (ПК = - 0,9), щитовидна залоза без змін (ПК = - 2,5), порушень толерантності до глюкози (ПК = - 2,5) та вегетативної дисфункції не виявлено (ПК = - 1,3), має atopічний дерматит (ПК = 2,8).

Підставляючи дані в розроблену формулу математичної моделі:

$$\Sigma ПК = (ПК1 = + 2,4) + (ПК2 = - 0,7) + (ПК3 = - 0,8) + (ПК4 = - 1,1) + (ПК5 = + 3,7) + (ПК6 = + 2,7) + (ПК7 = + 1,2) + (ПК8 = - 0,2) + (ПК9 = + 5,5) + (ПК10 = + 4,5) + (ПК11 = - 0,5) + (ПК12 = + 4,5) + (ПК13 = - 0,9) + (ПК14 = - 2,5) + (ПК15 = - 2,5) + (ПК16 = - 1,3) + (ПК17 = 2,8), \text{ отримуємо:}$$

$$\Sigma\text{ПК} = 2,4 - 0,7 - 0,8 - 1,1 + 3,7 + 2,7 + 1,2 - 0,2 + 5,5 + 4,5 - 0,5 + 4,5 - 0,9 - 2,5 - 2,5 - 1,3 + 2,8 = +17,8.$$

Отже, сума прогностичних коефіцієнтів має значення + 17,8, що «більше + 12» і свідчить про високий ступінь ризику виникнення гіпоацидного стану шлунку. При проведенні добового моніторингу рН шлунку виявлений показник кислотності 6,5. Вказане свідчить про значну гіпоацидність шлунку.

Приклад №5 використання розробленої прогностичної моделі формування гіпоацидності шлунку при ХГД у підлітків. Юнак Антон В., 16 років, хворіє на ХГД. При ФЕГДС відсутні гіперпластичні зміни СОШ і ДПК (ПК = - 1,1), відсутні ерозивний гастрит (ПК = - 0,7), дуоденіт (ПК = - 0,8) та множинні ерозії (ПК = - 1,1). Виявлені недеструктивні зміни СОШ і ДПК (ПК = + 3,7) без асоціації з Н,р. (ПК = - 1,3) за відсутні ознак ХК ТТ (ПК = - 3,1), обтяженої спадковості по онкологічній патології ТТ (ПК = - 0,2) та ЦД (ПК = - 0,7). У матері відмічався кандидоз СО статевих органів під час вагітності (ПК = + 4,5). Маса тіла дитини при народженні 3300 грамів (ПК = - 0,5). Хлопець переніс кандидоз СО ТТ на першому році життя (ПК = + 4,5), пневмонію 3 рази за життя (ПК = + 7,2), гіперплазію щитоподібної залози (ПК = + 6,6), має порушення толерантності до глюкози (ПК = + 2,9), вегетативну дисфункцію (ПК = + 3,8) та atopічний дерматит (ПК = 2,8).

$$\Sigma\text{ПК} = (\text{ПК1} = - 1,1) + (\text{ПК2} = - 0,7) + (\text{ПК3} = - 0,8) + (\text{ПК4} = - 1,1) + (\text{ПК5} = + 3,7) + (\text{ПК6} = - 1,3) + (\text{ПК7} = - 3,1) + (\text{ПК8} = - 0,2) + (\text{ПК9} = - 0,7) + (\text{ПК10} = + 4,5) + (\text{ПК11} = - 0,5) + (\text{ПК12} = + 4,5) + (\text{ПК13} = + 7,2) + (\text{ПК14} = + 6,6), (\text{ПК15} = + 2,9) + (\text{ПК16} = + 3,8) + (\text{ПК17} = 2,8).$$

$$\Sigma\text{ПК} = - 1,1 - 0,7 - 0,8 - 1,1 + 3,7 - 1,3 - 3,1 - 5,5 - 0,2 - 0,7 + 4,5 - 0,5 + 4,5 + 7,2 + 6,6 + 2,9 + 3,8 + 2,8 = +21,0$$

При використанні розробленої прогностичної математичної моделі отримана сума прогностичних коефіцієнтів +21,0, що «більше + 12» і свідчить про високий ризик виникнення гіпоацидного стану шлунку.

Приклад №6 використання прогностичної моделі формування гіпоацидності шлунку при ХГД. Юнак М., 15 років хворіє на ХГД за відсутності гіперпластичних змін СОШ і ДПК (ПК = - 1,1), ерозивного гастриту

(ПК = - 0,7), дуоденіту (ПК = + 4,5) та множинних ерозій (ПК = - 1,1), за наявності недеструктивні змін СОШ і СО ДПК (ПК = + 3,7). У хлопця відсутня інфікованість Н.р. (ПК = - 1,3), ознаки ХК ВВТТ (ПК = - 3,1), обтяженої спадковості по онкологічній патології (ПК = - 0,2), ЦД (ПК = - 0,7). У матері під час вагітності був відсутній кандидоз СО статевих органів і РП (ПК = - 1,3). Хлопчик народився з масою тіла 3650 грамів (ПК = - 0,5). На першому році життя кандидоз не виявлений (ПК = - 0,9), пневмонії за життя не було (ПК = - 0,9), щитоподібна залоза без порушень (ПК = - 2,5), відсутні порушення толерантності до глюкози (ПК = - 2,5), підтверджена вегетативна дисфункція (ПК = + 3,8) за відсутності змін шкіри і її придатків (ПК = - 1,5).

$$\Sigma \text{ПК} = (\text{ПК1} = - 1,1) + (\text{ПК2} = - 0,7) + (\text{ПК3} = + 4,5) + (\text{ПК4} = - 1,1) + (\text{ПК5} = + 3,7) + (\text{ПК6} = - 1,3) + (\text{ПК7} = - 3,1) + (\text{ПК8} = - 0,2) + (\text{ПК9} = - 0,7) + (\text{ПК10} = - 1,3) + (\text{ПК11} = - 0,5) + (\text{ПК12} = - 0,9) + (\text{ПК13} = - 0,9) + (\text{ПК14} = - 2,5) + (\text{ПК15} = - 2,5) + (\text{ПК16} = + 3,8) + (\text{ПК17} = - 1,5).$$

$$\Sigma \text{ПК} = - 1,1 - 0,7 + 4,5 - 1,1 + 3,7 - 1,3 - 3,1 - 0,2 - 0,7 - 1,3 - 0,5 - 0,9 - 0,9 - 2,5 - 2,5 + 3,8 - 1,5 = - 9,6.$$

При використанні прогностичної математичної моделі сума прогностичних коефіцієнтів склала - 9,6, тобто «менше + 4», що свідчить про відсутність ризику виникнення гіпоацидного стану шлунку, що було підтверджено при рН-метрії.

Додаток Д

Спиок опублікованих праць за темою дисертації

1. Нехаєнко МІ. Сучасні уявлення про хронічні захворювання гастродуоденальної зони у дітей підліткового віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;25:638-644.
2. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Масляник ЮМ. Екозалежна патологія: хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків (причини виникнення, особливості клінічного перебігу, діагностика, дієта, медикаментозне лікування, профілактика) Наук.-практ. зб. Чорнобиль: екологія і здоров'я. 2016;4:58-72.
3. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ, Сиваченко ЮВ, Горячева ІІ, Солдатова ОВ. Ретроспективний аналіз особливостей перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей і підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28:342-353.
4. Нехаєнко МІ. Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Сучасна педіатрія. 2018;2(90):52-8.
5. Нехаєнко МІ. Фактори ризику формування гіпоацидності шлунку та деструктивних форм хронічного гастродуоденіту у підлітків. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;2 (28):71-6.
6. Нехаєнко МІ. Особливості ендоскопічних і морфологічних змін шлунку при ХГД у підлітків з хронічним кандидозом травного тракту. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:365-372.
7. Нехаєнко МІ, Гичка СГ. Клініко-цито-морфологічна діагностика кандидозу слизової оболонки верхніх відділів травного тракту з хронічним гастродуоденітом у підлітків. Перинатологія і педіатрія. 2018;3(75):94-7. (Особистий внесок – набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).
8. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ. Особливості клінічного перебігу, ендоскопічних, морфологічних та мікробіологічних ознак хронічних

гастродуоденітів у підлітків. Наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю “Медицина XXI століття” (27 листоп. 2014 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2014. С. 77.

9. Нехаєнко МІ. Особливості змін слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. І міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених. (24 квіт. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 78-79.

10. Нехаєнко МІ. Особливості запальних змін і процесів регенерації на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. Конференція «Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я» (30 квіт. 2015 року; м. Київ). Тези конференції. М. Київ. 2015. С. 37-9.

11. Нехаєнко МІ. Молекулярні механізми неспецифічного захисту вродженого імунітету при хронічних гастродуоденітах у підлітків. Міжнар. наук.-практ. конф. “Сучасна медицина: актуальні питання” (20-21 листоп. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 68-71.

12. Нехаєнко МІ. Современные аспекты течения хронического гастродуоденита в подростковом возрасте. VIII Конгресс педиатров СНГ. Международная научно-практическая конференция (22-23 сентя. 2016 года; г. Бишкек), Тези конференції. М. 2016. – С. 53.

13. Нехаєнко МІ. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків на сучасному етапі. Міжнар. наук.-практ. конф. “Актуальні питання медичної теорії та практики” (9-10 груд. 2016 року; м. Дніпро). Тези конференції. М. Дніпро. 2016. С. 81-3.

14. Бекетова ГВ., Нехаєнко МІ. Сучасні особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків в сучасних умовах. II науково-практична конференції молодих вчених із міжнародною участю (9 лют. 2017 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2017. С. 5-7.

15. Нехаєнко МІ. Ендоскопічна і морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного

тракту. Наук.-практ. конф. молодих вчених “Проблеми сьогодення в педіатрії” ДУ “ІОЗДП НАМН України” (29 берез. 2018 року; м. Харків) Тези конференції. М. Харків. 2018. С. 34.

16. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Ган РЗ. Викладання питань етапного лікування підлітків із хронічним гастродуоденітом на циклах тематичного удосконалення для лікарів. Наук.-практ. конф. із міжнар. участю “Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу” (11 трав. 2018 року; м. Івано-Франківськ.). Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 67.

17. Гичка СГ, Нехаєнко МІ. Морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хелікобактеріозному та кандидозному інфікуванні травного тракту. X конгрес патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (27-28 верес. 2018 року; м. Івано-Франківськ – м. Яремче.) Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 45-6.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації було представлено та обговорено на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю “Медицина ХХІ століття” (Харків, 2014); XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Дніпропетровськ, 2015); науково-практичній конференції “Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей” (Київ, 2015); I міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих учених (Одеса, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика “Іновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я” (Київ, 2015); науково-практичній конференції із міжнародною участю “Сучасна медицина: актуальні питання” (Одеса, 2015), VIII конгресі педіатрів країн СНД “Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания” (Бішкек, Киргизстан), 2016); міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні питання медичної теорії та практики”

(Дніпро, 2016); II науково-практичній конференції молодих вчених із міжнародною участю (Харків, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Перший академічний симпозіум з педіатрії” (Трускавець, 2017); XIX всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Полтава, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Другий академічний симпозіум з педіатрії” (Трускавець, 2018); науково-практичній конференції молодих вчених "Проблеми сьогодення в педіатрії" (Харків, 2018); науково-практичній конференції із міжнародною участю “Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу” (Івано-Франківськ, 2018); XX всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Харків, 2018).